UNIVERSITE DE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

67

ANNÉE 1973 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-François BOZZI
Né le 29 janvier 1945, à Saint-Ouen (93)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

Contribution à l'étude de l'évolution radiologique et du métabolisme phosphocalcique dans les métastases ostéolytiques du cancer de la prostate : à propos de 3 cas

Président : M. DE SEZE, Professeur

PARIS — 1973

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

ANNÉE 1973 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-François BOZZI

Né le 29 janvier 1945, à Saint-Ouen (93)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

Contribution à l'étude de l'évolution radiologique et du métabolisme phosphocalcique dans les métastases ostéolytiques du cancer de la prostate : à propos de 3 cas

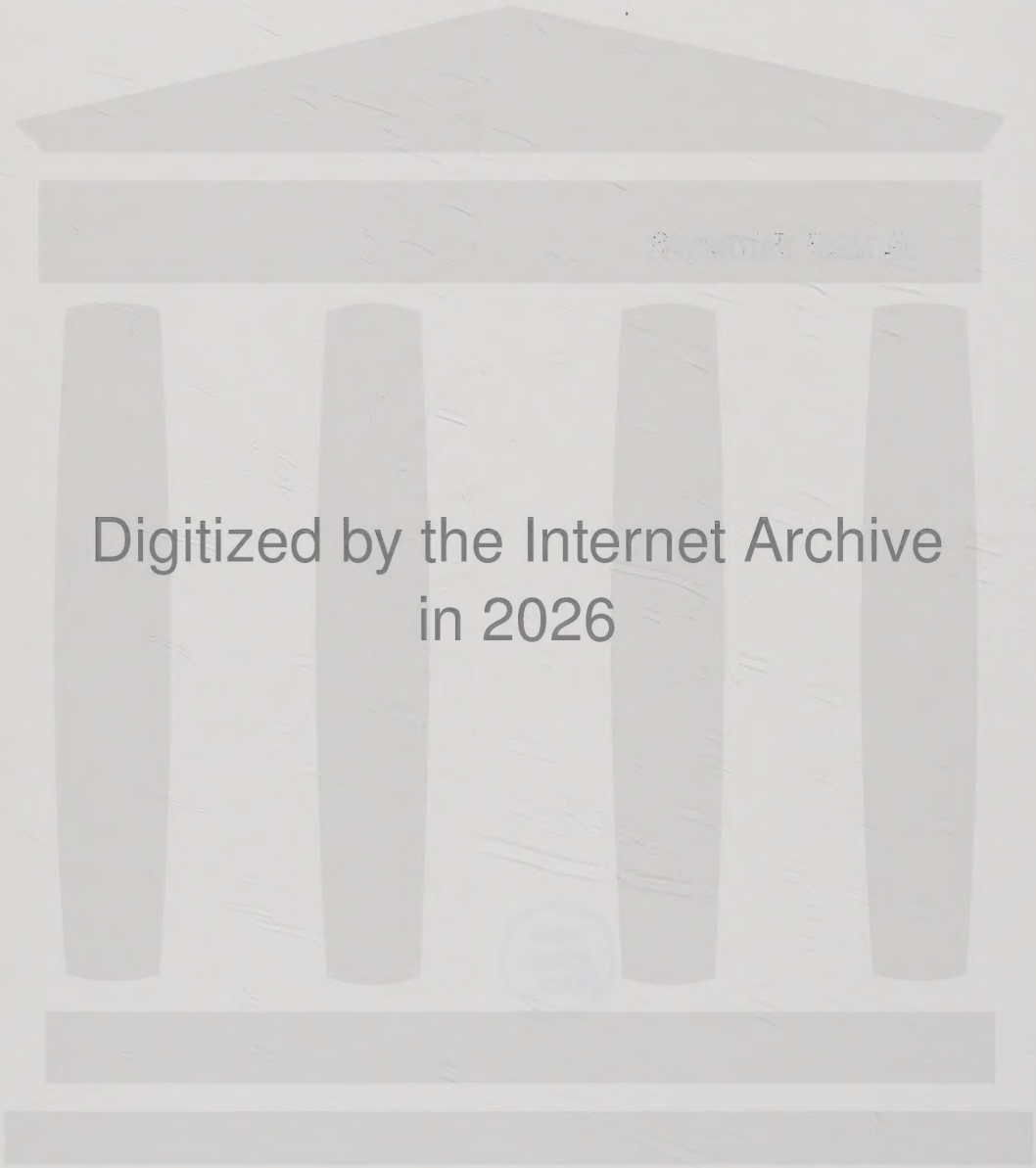
Président : M. DE SEZE, Professeur

PARIS — 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FEMME

A MES PARENTS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543902_0030

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR S. DE SEZE

A MADAME LE DOCTEUR V. MAY

A MADAME LE DOCTEUR H. ARISTOFF

Avec mes sincères remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUGAM

A MONSIEUR LE DOCTEUR WEILER

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EVOLUTION RADIOLOGIQUE ET DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE DES METASTASES OSTEOLYTIQUES DU CANCER DE LA PROSTATE : A PROPOS DE TROIS CAS

Les métastases osseuses des néoplasmes prostatiques sont plus souvent caractérisées par leur aspect condensant que lytique.

Néanmoins ces dernières formes ne sont pas une rareté ainsi trois cas en ont été observés dans le Service de Rhumatologie du Centre Hospitalier de GONESSE (95).

Les malades furent, pendant au moins un an, régulièrement suivis par des radiographies et des examens biologiques répétés sur lesquels portera le présent travail qui s'oriente :

- d'une part vers l'étude de l'évolution radiologique de ces métastases.

- d'autre part vers la mise en évidence d'aspects particuliers du métabolisme phospho-calcique.

L'exposé comportera les différents chapitres suivants :

1) Etude des techniques de dosages utilisées.

2) Présentation des trois observations.

3) Etude des données de la littérature et comparaison avec les trois cas rapportés.

4) Discussion et tentative d'explication des différences pouvant exister.

5) Conclusions.

MATERIEL ET TECHNIQUES UTILISES
DANS LES DOSAGES
(Laboratoire du Centre Hospitalier de GONESSE 95)

-:-:-:-:-:-

Toutes les explorations du métabolisme phospho-calcique se sont déroulées selon le protocole suivant :

1) instauration d'un régime, assurant un apport journalier de 700 mg de phosphore et de 600 mg de calcium, trois jours avant les premiers dosages sanguins et urinaires.

2) trois jours consécutifs, dosages de :

- calcémie - calciurie
- phosphorémie - phosphaturie.

3) quatre jours après, épreuve d'hypercalciurie fractionnée en 3 temps :

- prélèvement des urines le premier jour de 9 heures à 18 heures (bocal I) et 18 heures à 9 heures le lendemain matin (bocal II).

- injection intra-veineuse lente à 9 heures de deux ampoules de Calcium Sandoz ® soit 176 mg de calcium.

- prélèvement des urines de 9 heures à 18 heures (bocal III) et de 18 heures à 9 heures (bocal IV).

Les comparaisons des calciuries sont effectuées sur tous les bocaux de I à IV; on peut aussi utiliser la totalité des prélèvements avant et après l'injection de calcium.

4) la semaine suivante, épreuve à la vitamine D. deux injections intramusculaires de 15.000 U de vitamine D2 (Stérogyl 15 ®) sont pratiquées à 48 heures d'intervalle.

On dose la calciurie :

- une première fois, 24 heures
- une deuxième fois, 5 jours

après la deuxième injection de vitamine.

Il faut noter que les bocaux pour calciurie sont en matière plastique, ne perdant pas de calcium, rincés à l'eau distillée; le malade urine directement dans le bocal.

METHODES DE DOSAGES

1) Calcémie :

dosage direct du calcium sérique par le complexon III en présence de l'indicateur de Patton et Reeder en milieu alcalin (fourchette un peu large; normale de 90 à 110 mg/l).

2) Calciurie :

dosage sur les urines de 24 heures, technique identique à celle des dosages sanguins - chiffres normaux : entre 100 et 200 mg/24 heures.

3) Phosphorémie :

On utilise :

- solution d'acide trichloracétique à 10 %
- réactif sulfo-molybdique
- solution réductrice

Normale : 25 à 45 mg/l.

4) Phosphatases alcalines et phosphatases acides :

utilisation de phosphatases dans un tube de Teswell.

Normales :

- phosphatases alcalines : 30 à 85 UI (mU/ml)
- phosphatases acides : 0 à 2 U Bodanski.

P R E M I E R E   O B S E R V A T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Monsieur B... Ménélas, âgé de 72 ans, est hospitalisé le 10.6.1970 dans le Service de Rhumatologie du Centre Hospitalier de GONESSE pour :

Néoplasie prostatique avec métastases osseuses.

Histoire de la maladie

Chez ce malade, sans antécédents particuliers, l'histoire clinique débute en septembre 1969 - huit mois avant l'hospitalisation - par des douleurs du membre inférieur gauche entraînant gêne à la marche et impotence relative.

A cette époque, il n'existe aucun signe fonctionnel urinaire, mais le diagnostic de cancer de la prostate est dès lors porté sur les données évocatrices du toucher rectal et des examens complémentaires; en effet, si la vitesse de sédimentation est normale à 2-6, les phosphatases acides sont très élevées à 55 UBR (normale : 0,6 à 5 U).

Les radiographies du bassin et du rachis lombaire pratiquées alors (septembre 1969) montrent, outre une lombarthrose étagée, un flou léger de l'aileron sacré gauche avec disparition de la trame osseuse.

Un traitement oestrogénique par 100 mg/jour de diphosphate de diéthyl-dioxystilbène est entrepris, mais l'état du malade se détériore :

- tant sur le plan clinique : le patient est grabataire et accuse des douleurs de plus en plus violentes, rachidiennes, pelviennes et des membres inférieurs.

- que sur le plan biologique : la vitesse de sédimentation s'élève entre 78-90 et 28-60; les phosphatases acides, après une normalisation, remontent à 40 UBR tandis que les phosphatases alcalines, jusqu'alors normales, s'élèvent à 30 U.B.

Bilan d'entrée

A) L'examen clinique, difficile en raison de l'impotence douloureuse, met en évidence une amyotrophie de l'éminence thénar aux deux mains et une fonte musculaire importante au membre inférieur gauche avec diminution de la force motrice. Tout essai de mobilisation est atrocement douloureux.

Les réflexes rotuliens sont retrouvés; le réflexe achiléen gauche est aboli. La sensibilité objective est normale.

Le cancer prostatique est évident au toucher rectal la glande est augmentée de volume, surtout du côté droit, dure, irrégulière et conserve son sillon. Il n'existe pas de signes de prostatisme.

Les aires ganglionnaires sont libres.

L'examen cardio-vasculaire est normal.

L'examen pulmonaire ne met en évidence aucune atteinte parenchymateuse.

B) Radiographies

1) Les clichés du squelette (juin 1970) montrent des lésions lytiques extrêmement importantes :

- sur l'aileron sacré gauche, débordant sur l'aile iliaque gauche dans sa partie postérieure; sur toute la partie supérieure des deux premières pièces sacrées; le bord externe des vertèbres sacrées inférieures n'est pas très bien visible à gauche.

- sur l'aile iliaque droite, il existe deux lésions lytiques très volumineuses : la première, verticale, ovalaire de 3,5 cm de haut sur 2,5 cm de large est située derrière la sacro-iliaque dans la partie postérieure de l'aile iliaque; la seconde, de 6 cm de haut sur 4,5 cm de large affleure la crête iliaque.

- la région sus-cotyloïdienne gauche est amincie et il existe deux géodes : l'une, arrondie de 1,5 cm de diamètre, l'autre ovalaire de 2 cm sur 1,5 cm, situées immédiatement au dessus de la partie externe de l'auvent cotyloïdien.

- tandis que les branches ischio et ilio-pubiennes gauches sont normales, les droites sont le siège d'une lyse prédominant dans la partie postérieure du trou obturateur.

- au niveau des membres inférieurs, il existe une très volumineuse géode de 3 cm de diamètre, au dessus du grand trochanter gauche, diminuant l'épaisseur de la corticale. La transparence du petit trochanter est augmentée, son bord a disparu et il persiste quelques très rares trabécules à sa partie inférieure.

Evolution

A) Traitement

1) dès l'entrée, on soumet le malade à une oestrogénothérapie par le diéthylstilboestrol aux doses journalières de 50 mg pendant 15 jours, puis de 75 mg.

2) on tente de corriger les perturbations du métabolisme phospho-calcique - c'est à dire la malacie - par un traitement associant :

- la vitamine D :
administration intramusculaire hebdomadaire d'une ampoule de 15 mg de vitamine D2.

- le calcium :
à des doses variant de 1 g à 1,5 g par jour (calcium Sandoz forte ¤) suivant les données des examens biologiques.

- le phosphore :
à raison de 1,5 g à 2,25 g quotidiens (2-3 comprimés par jour de Phosphore Sandoz forte ¤).

Ces deux éléments ont été administrés suivant une méthode séquentielle : 3 semaines de calcithérapie pour 10 jours de traitement phosphoré.

B) Evolution

Sous l'influence du traitement, une évolution favorable se fait lentement jour et aboutira finalement à une très nette amélioration des troubles.

1) Cliniquement

- sur le plan prostatique :

au toucher rectal, le lobe droit de la prostate reste irrégulier et bosselé, mais la diminution de volume de la glande est indiscutable. D'ailleurs, le résidu post-mictionnel à l'urographie intra-veineuse devient minime.

- sur le plan osseux :

l'amélioration des douleurs et des troubles s'y rapportant (impotence fonctionnelle totale) est considérable.

Une rééducation peut être entreprise de façon profitable; elle permettra au malade de s'asseoir dans un premier temps, puis après six à sept mois, la reconstruction osseuse le permettant, le lever est autorisé. Une vie autonome peut ainsi être redonnée au malade.

c) en conclusion :

les premiers clichés montraient des lésions osseuses très étendues, sacrées, iliaques et fémorales. L'évolution se fait très progressivement selon quatre modes :

1) formation d'une nouvelle lyse (aile iliaque droite).

2) certaines lyses sont le siège d'une ostéosclérose périphérique donnant une image de cerne de condensation bordant la lésion (aile iliaque droite et sacro-iliaque gauche).

3) en d'autres sièges (fémurs), la transparence osseuse redevient normale au niveau de la géode, mais la corticale n'est pas reconstituée.

4) dans la région sus cotyloïdienne et le petit trochanter gauches, les microgéodes sont plus ou moins irrégulièrement comblées, réalisant un aspect mixte.

Evolution radiologique (obs. n° I)
avant et après traitement

Cliché n° 1

Cliché n° 2

3) Biologiquement

- les variations des données du métabolisme phosphocalcique (calcémie, calciurie, phosphorémie et phosphatasémie alcaline) sont consignées sur le tableau I.

Le syndrome biologique de début, de type ostéomalacique, justifie l'association aux oestrogènes d'un traitement à base de vitamine D, calcium, phosphore, instauré le 25.7.70.

Ainsi, on peut noter deux phases dans l'évolution des données du métabolisme phosphocalcique :

a) sous oestrogénothérapie seule pendant six semaines (50 mg puis 75 mg de diéthylstilboestrol) :

aucune modification importante n'est à remarquer si ce n'est une augmentation de 150 UI à 190 UI des phosphatases alcalines.

Les calciums sanguins et urinaires ne varient pas.

b) sous oestrogènes + vitamine D + calcium + phosphore (en traitement séquentiel per os) :

on note alors :

- un maintien de la calcémie vers 80 mg/l.

- la calciurie monte à 40 mg/24 h. pendant la phase de calcithérapie mais redescend ensuite. Les variations sont très influencées par le mode séquentiel du traitement. La vitaminothérapie + phosphore ne suffisent pas à la maintenir à une valeur supérieure à 20 mg/24 h.

Néanmoins, après quatre mois de traitement, l'effet de l'association vitamino-calcique semble s'épuiser et la calciurie reste à 20 mg/24 h.

- la phosphorémie se maintient à 35 mg/l.

- les phosphatases alcalines évoluent en 2 temps : plateau à 190 UI pendant deux mois,

pente lentement descendante jusqu'à des valeurs normales de 800UI après un an. Ces modifications semblent indépendantes de tout traitement.

- la vitesse de sédimentation, très anormale au début de l'hospitalisation (78-90) baisse pour atteindre des valeurs normales : 5-14 après quatre mois, 6-27 après un an.

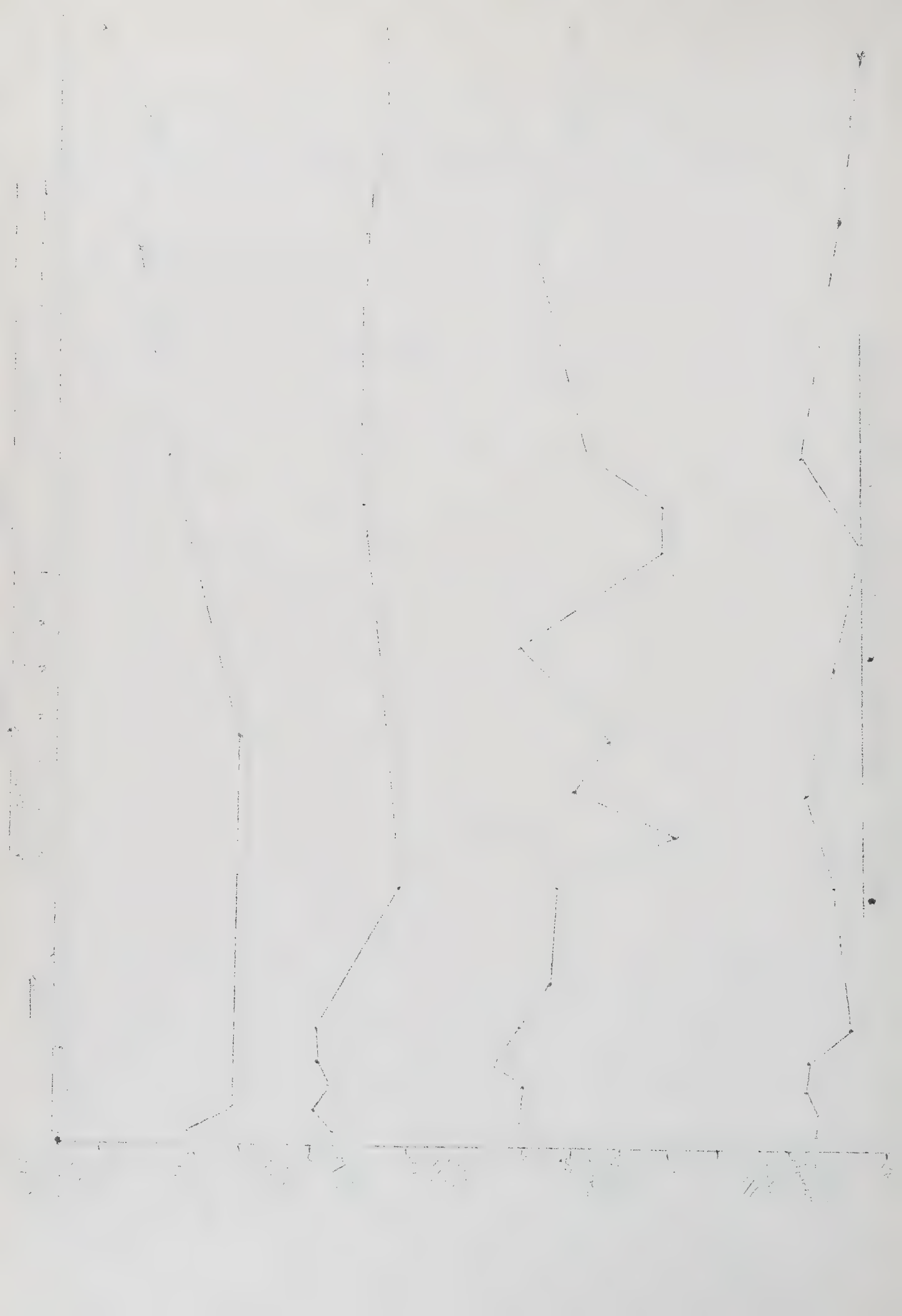
- la numération globulaire oscillera entre 3 et 4,2 millions de globules rouges par mm3.

- les phosphatases acides restent stables à 0,6 - 1 UB.

- il n'existe pas d'insuffisance rénale.L'azotémie est constamment à 0,30 - 0,40 g/l. La clearance de la créatinine est normale.

Le malade quitte le service, ayant recouvré une certaine autonomie.

Nous apprenons son décès six mois plus tard, loin du milieu hospitalier; ce qui explique l'absence de tout contrôle anatomique.



RESUME DE L'OBSERVATION N° 1

a) Ce premier cas est celui d'un homme de 72 ans, porteur d'un néoplasme prostatique et traité par oestrogénothérapie, chez lequel apparaissent brutalement des douleurs des membres inférieurs entrainant, en quelques mois, une impotence totale.

b) Les examens radiologiques concluent à l'existence de métastases osseuses lytiques très étendues, en particulier au niveau du bassin et des diaphyses fémorales.

c) Les bilans biologiques se montrent en faveur d'un syndrome de type ostéomalacique.

d) Le malade est traité d'abord par des oestrogènes de synthèse seuls et, dans un deuxième temps, on y ajoute une vitaminothérapie D et un traitement séquentiel phosphocalcique.

e) L'évolution radiologique et biologique est en faveur d'une reconstruction osseuse, se traduisant cliniquement par la reprise d'une certaine activité.

f) Néanmoins, le décès surviendra deux ans et demi après le début des troubles, dans un tableau de cachexie.

D E U X I E M E   O B S E R V A T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Monsieur M... Marcel, âgé de 63 ans, est hospitalisé une première fois dans le Service de Rhumatologie du Centre Hospitalier de GONESSE (95) pour :

Sciatalgie gauche chez un malade traité pour une néoplasie prostatique.

Histoire de la maladie

Chez ce malade porteur d'un cancer de la prostate traité depuis deux ans par 100 mg, tous les deux jours, de diphosphate de diéthyldioxystilbène, sont apparues brutalement il y a un an des douleurs du membre inférieur gauche de type sciatique S1. Elles surviennent surtout à la marche ou à la station debout, sont calmées par le repos et n'entrainent pas d'insomnie. Elles évoluent par crises douloureuses de survenue irrégulière, mal calmées par les antalgiques et les anti-inflammatoires administrés par voie générale.

Le diagnostic de sciatique banale semble d'autant plus probable qu'on note un épisode typique, après un effort violent, quatre ans auparavant.

Examen à l'entrée

Monsieur M..., obèse (92 kgs pour 1,80 m), gros mangeur, conserve un état général satisfaisant, mises à part les douleurs du membre inférieur gauche irradiant dans :

- la fesse
- la face externe de la cuisse
- le mollet.

L'examen clinique montre :

1) au niveau du rachis :

- une légère scoliose dorsale avec asymétrie scapulaire, l'épaule droite étant plus haute.
- une souplesse vertébrale conservée, la distance mains-sol est nulle.
- l'absence de signe de la sonnette et de signe de Lasègue.
- la percussion des épineuses et les articulations sacro-iliaques sont indolores.

2) au niveau des membres inférieurs :

- à gauche, un important trouble statique ancien entraînant une claudication.
- à droite, une nette amyotrophie tant à la cuisse qu'au mollet (les mensurations sont inférieures de 3 cm par rapport à celles du côté gauche).

un déficit de la force musculaire avec une atteinte prédominant sur les fléchisseurs et les extenseurs des orteils, d'où l'impossibilité de se tenir debout sur les talons ou sur la pointe des pieds. (Cette amyotrophie et cette atteinte motrice seraient survenues en 1954 après une injection intramusculaire !).

les réflexes ostéotendineux rotuliens sont retrouvés mais l'achiléen gauche est aboli.

la mobilité des hanches et des genoux est normale et indolore.

le reste de l'examen neurologique est normal; les réflexes cutanés plantaires se font en flexion.

3) Le toucher rectal met en évidence une augmentation de volume de la prostate, prédominant sur le lobe gauche, induré surtout à sa partie postérieure.

4) les autres appareils sont exempts de toute anomalie, en particulier les aires ganglionnaires sont libres et il n'existe aucun symptôme urinaire.

Donc, au total, douleurs spontanées et à l'effort, depuis un an, à type de sciatalgie gauche de topographie S1 avec abolition du réflexe achiléen chez un malade porteur d'un néoplasme prostatique probable.

Un bilan biologique est pratiqué.

Les examens de laboratoire mettent en évidence :

- une légère anémie à 3 millions 6; la formule est par ailleurs normale.
- une vitesse de sédimentation légèrement augmentée à 22-50.
- une urée à 0,22 g/l.
- une calcémie à 85 mg/l.
- phosphorémie à 38 mg/l.
- protidémie totale à 67 g/l.

- phosphatases acides à 0,6 UB.
- phosphatases alcalines à 85 UI.

La ponction lombaire est normale.

Les Radiographies :

sont comparées à des clichés antérieurs d'Octobre 70.

- il n'est retrouvé aucune image condensante, lytique ou mixte, évoquant une prolifération osseuse secondaire à un néoplasme.

- seule est visible une très importante modification arthrosique diffuse au niveau du rachis lombaire avec un écrasement global de l'interligne L5-S1. Une condensation souligne le plateau supérieur de S1 et les murs articulaires postérieurs de L5.

La transparence osseuse des corps vertébraux est normale et uniforme à tous les étages.

Les contours des pédicules gauches de L1 et L3 ont un aspect condensé que nous rattachons à l'arthrose.

Donc lombarthrose étendue avec pincement du disque L5-S1 et importante ostéophytose.

Les radiographies pulmonaires sont normales.

Evolution :

Elle est simple et un traitement comprenant :

- repos complet au lit
- fangothérapie
- antiinflammatoires (Indométacine)

a finalement raison des douleurs.

Le malade quitte le service soulagé, après cinq semaines d'hospitalisation; le diagnostic posé alors est celui d'une sciatique gauche banale due à une arthrose lombaire très étendue sans mise en évidence de métastases osseuses.

Pendant le premier trimestre 1971, le malade a mené une vie presque normale; la sciatalgie a complètement disparu, ne laissant subsister qu'une sensibilité du membre inférieur gauche.

Durant cette période, son traitement associe :

- ST 52 ™ : un comprimé tous les deux jours
- un antiinflammatoire.

Brusquement, début Avril, se déclare une rétention aiguë d'urine nécessitant la pose d'une sonde à demeure et, après 5 à 6 jours, justifiant une nouvelle hospitalisation, quatre mois après la fin de la première.

Apparaissent également :

- des troubles paresthésiques importants des deux membres inférieurs.
- une diminution de la force musculaire rendant la marche impossible.

Examen à l'entrée (2ème hospitalisation)

Le malade est impotent mais son état général est relativement conservé.

I - L'examen clinique met en évidence :

a) - une paraplégie flasque presque complète avec abolition des réflexes ostéotendineux.
   - un syndrome de la queue de cheval évident.

b) au toucher rectal, aucun changement de l'état prostatique n'est retenu.

c) le reste de l'examen clinique est normal.

II - Biologie :

1) Bilan général
   - anémie à 3,6 millions par mm3.
   - hyperleucocytose à 15.500 par mm3, avec 73 % de polynucléaires neutrophiles.
   - la vitesse de sédimentation est à 65-108.
   - les phosphatases acides restent à 0,6 UB.
   - il existe une infection urinaire à entérocoques qui rend compte de la vitesse de sédimentation et de la leucocytose.

1) Cliniquement :

L'évolution se fait par alternance de phases de rémission et d'aggravation avec, tout d'abord, une régression de l'anesthésie en selle et une nette augmentation de la force musculaire des membres inférieurs, favorisée par une rééducation motrice quotidienne.

Mais cette diminution des troubles est de courte durée; elle se reproduira à deux reprises en sept mois, mais des poussées d'aggravation accentuent les troubles paresthésiques.

L'état général se détériore rapidement.

En juillet 1971, après trois mois 1/2 d'évolution, alors que la dose de diéthylstilboestrol a été portée à 150 mg par jour depuis mi-mai, une réapparition des réflexes rotuliens et de l'achiléen droit crée un faux espoir de récupération.

Il existe de surcroit une infection urinaire chronique à pyocyaniques entretenue par l'obligation d'une sonde à demeure, l'incontinence urinaire et rectale restant totale.

Août marque le début d'une lente aggravation qui se traduit par un amaigrissement considérable, la survenue d'escarrhes chez un malade grabataire et incontinent, un état de déshydratation et de dénutrition progressif.

Le décès surviendra en octobre, après six mois d'évolution, dans un état de cachexie.

2) Biologiquement :

a) - il existe toujours une anémie variable avec hyperleucocytose et polynucléose neutrophile importante (90 %); mais il faut noter la présence constante d'une infection urinaire.

- l'évolution de la vitesse de sédimentation souligne le fait que, malgré les quelques phases d'amélioration clinique, l'extension métastatique se poursuit régulièrement.

		Avril	Mai	Juillet	Août	Septembre	Octobre
V.S.	1ère heure	60	75	97	108	idem	114
	2ème heure	108	110	132	137	idem	138

Une troisième période, correspondant aux quinze premiers jours d'Octobre, phase terminale, montre une nouvelle chute de tous les éléments du bilan phospho-calcique :

- calcémie à 80 mg par litre.
- calciurie à 4 mg par 24 heures.
- phosphorémie à 31 mg par litre.
- phosphatases alcalines à 130 UI.

La seule modification apportée au traitement sera une diminution de l'oestrogénothérapie à 100 mg à partir du 21 Septembre.

3) Radiologiquement :

Au niveau du rachis lombaire, les géodes multiples de tous les corps vertébraux évoluent progressivement suivant 3 modes.

- passage à une forme condensante donnant, surtout au niveau de L3, un aspect beaucoup plus condensé de la vertèbre, tranchant sur l'aspect des autres corps vertébraux; c'est une image de vertèbre ivoire.

- passage à une forme mixte, ostéosclérose partielle : les autres vertèbres lombaires ont un aspect cotonneux, nuageux avec de multiples géodes, de petite taille donnant au corps vertébral un aspect pagétoïde.
La réaction ostéocondensante semble se faire de façon anarchique.

- formation d'autres lyses :

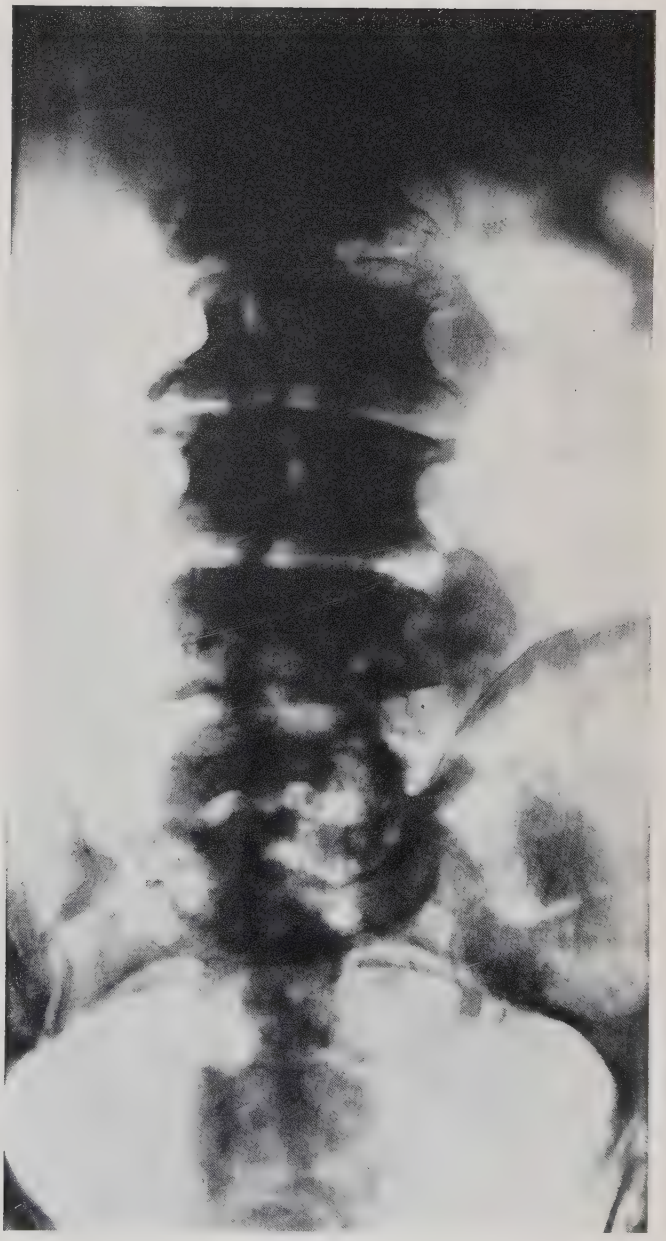
alors qu'en début d'évolution, les vertèbres L1 et L2 avaient un aspect condensant, on découvre, en octobre 1971, une nouvelle métastase lytique amputant la quasi totalité de l'hémivertèbre gauche L1 avec disparition de l'isthme et de la transverse.

Au total : le rachis lombaire a un aspect pseudo-pagétoïde avec des corps vertébraux aux bords irréguliers, très hétérogènes.

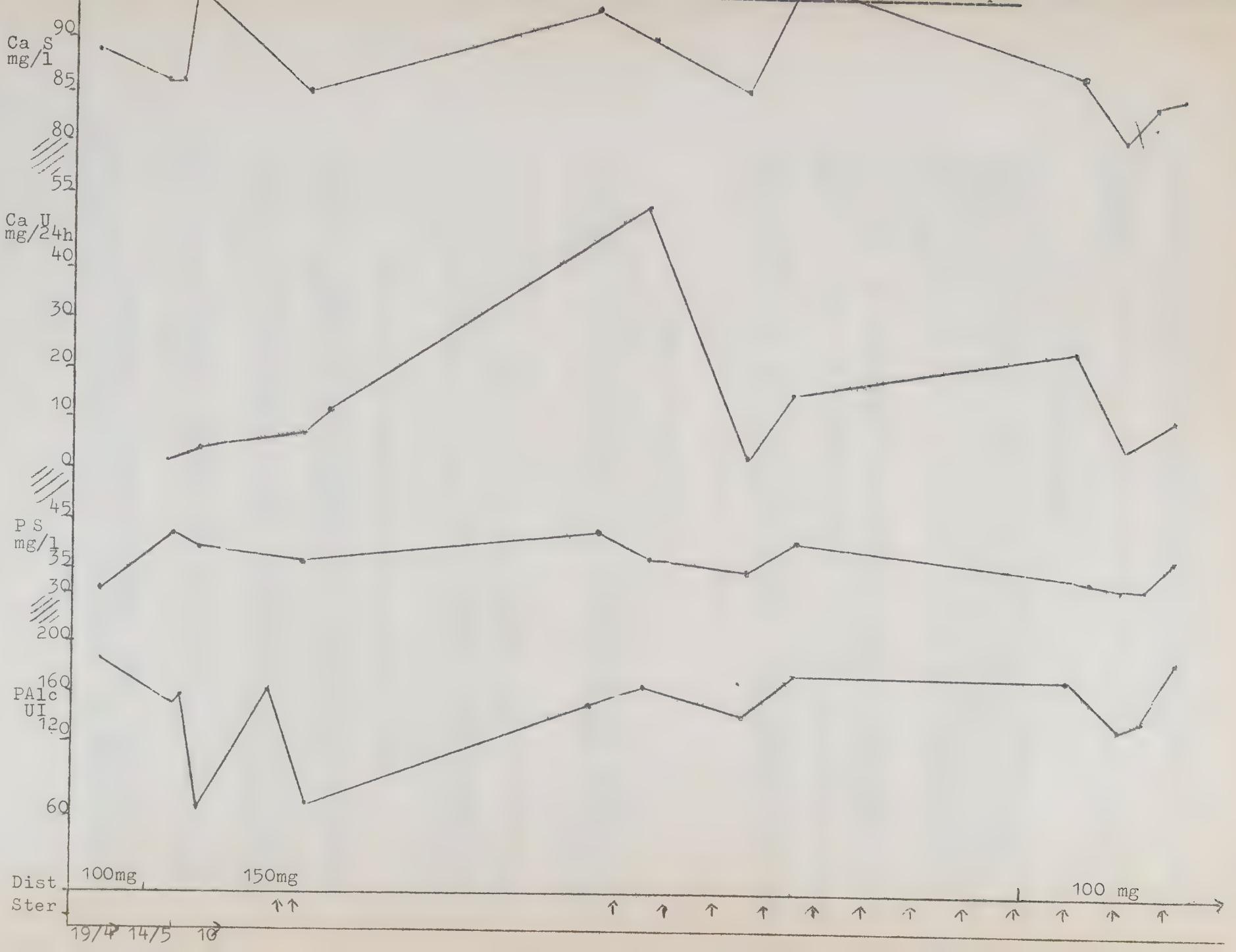
Il faut noter, d'autre part, que les radiographies du crâne montrent une condensation d'aspect sénile des os de la voûte, mais qu'il existe quelques microgéodes également disséminées au frontal et aux pariétaux.

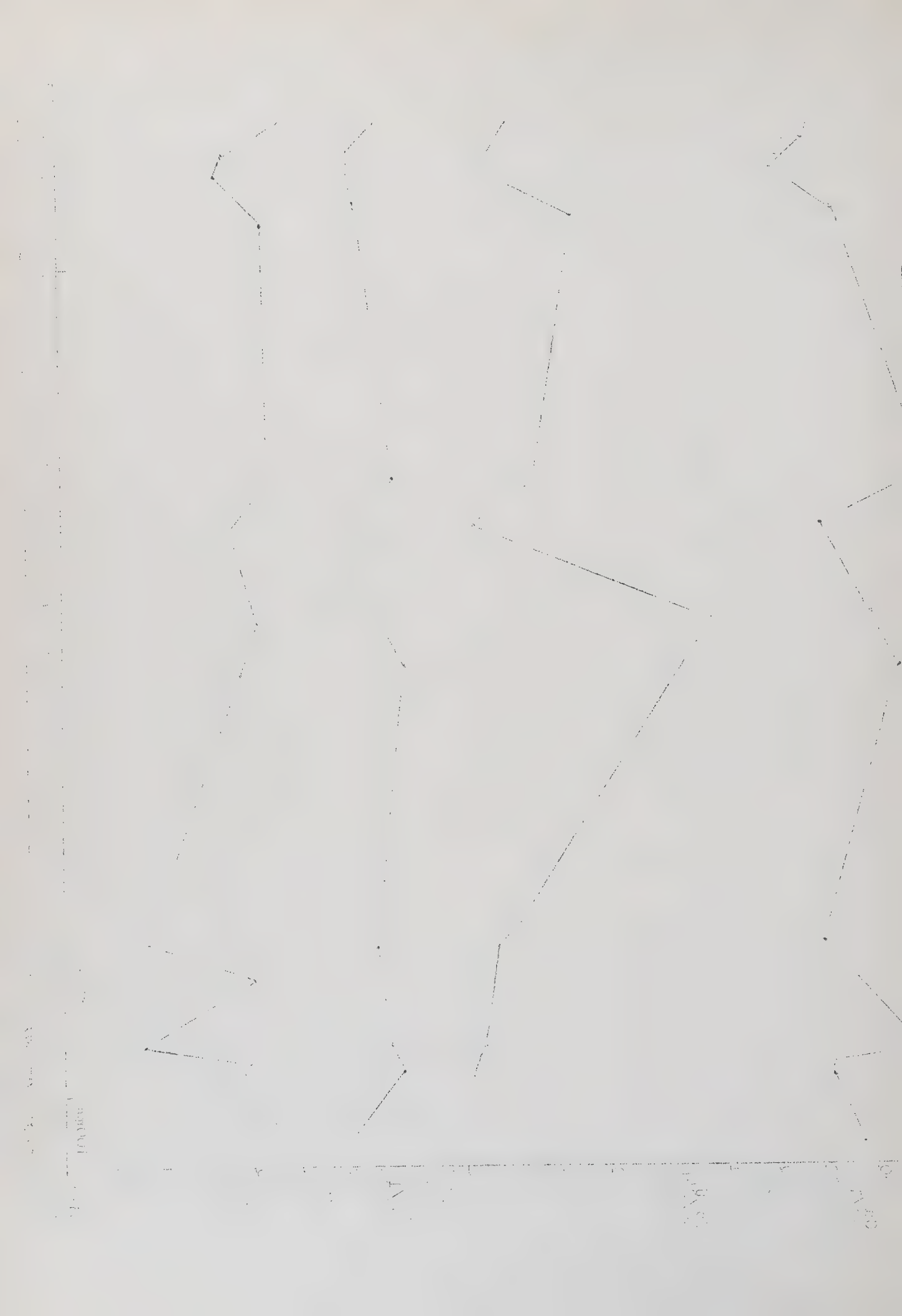
Evolution radiologique (obs. n° II)
avant et après traitement

Cliché n° 1



Cliché n° 2


Ca S
mg/l
90
85
80
55
Ca U
mg/24h
40
30
20
10
0
45
P S
mg/l
35
30
200
160
PAlc
UI
120
60
Dist
Ster
100mg
150mg
100 mg
19/4
14/5
10



Le malade meurt, après six mois d'aggravation progressive malgré transfusions et réanimation.

L'autopsie pratiquée met en évidence des lésions extrêmement étendues :

1) macroscopiquement :

on constate une atteinte de la plupart des chaînes ganglionnaires, hépatiques, spléniques, mésentériques et rénales surtout à droite. Les chaînes lombo-aortiques sont également envahies par le processus tumoral et on trouve de nombreux nodules cancéreux dans les mésos et sur le feuillet péritonéal pariétal.

L'extension rénale déborde largement sur le hile droit, mais il s'agit de métastases et non d'un cancer primitif.

On ne retrouve pas d'autre organe atteint au niveau du petit bassin.

Les vertèbres de la charnière lombaire sont complètement détruites; un bloc massivement tumoral peut être enlevé.

Le bloc coeur-poumons apparait normal.

2) études histologiques :

- le fragment de vertèbre étudié montre une prolifération tumorale massive, nécrosée et suppurée en son centre; il ne reste que des fragments de lamelles osseuses dispersées et lysées au sein de la tumeur.

- la prostate : prolifération de petites cellules claires en travées et néo-glandes assez anarchiques.

  la carcinomatose est donc bien d'origine prostatique car on retrouve toujours partout le même type de cellules tumorales.

- foie : sclérose portale avec stéatose surajoutée.

- rate : congestive sans localisation tumorale bien que la chaîne splénique soit entièrement envahie.

- reins : normal à gauche, mais présentant, à droite, une volumineuse métastase hilaire refoulant le parenchyme sans l'envahir.

- les autres organes prélevés ne sont le siège d'aucune localisation secondaire.

On conclut à la généralisation d'un adénocarcinome prostatique, ayant paradoxalement respecté le parenchyme pulmonaire.

RESUME DE L'OBSERVATION N° II

Une évolution en deux phases caractérise cette deuxième observation.

a) un premier stade de sciatalgie gauche apparait chez un homme de 63 ans, porteur d'un cancer prostatique traité par les oestrogènes.

Les examens ne permettent pas, à cette période, la mise en évidence de métastases osseuses.

La régression partielle des troubles est obtenue en un mois.

b) un second stade, fait d'une paraplégie totale, flasque, avec syndrome de la queue de cheval.

- radiologiquement : les clichés mettent en évidence des métastases lytiques étendues à la totalité du rachis lombaire.

- la biologie objective un syndrome ostéo-malacique.

- le malade est traité par oestrogénothérapie et vitamine D; cette thérapeutique entraîne une amélioration transitoire du bilan biologique et des remaniements osseux comportant une part de reconstruction.

- Mais cliniquement, l'état se détériore progressivement jusqu'au décès dans un tableau de cachexie, en un an.

T R O I S I E M E   O B S E R V A T I O N

-:-

Monsieur C... Lucien, âgé de 71 ans, est hospitalisé le 21 Avril 1971 dans le Service de Rhumatologie du Centre Hospitalier de GONESSE pour :

Crises douloureuses inguino-crurales chez un malade traité pour un adénome prostatique.

Histoire de la maladie

Depuis septembre 1970, Monsieur CHA... a présenté plusieurs accès typiques de goutte au niveau du gros orteil gauche; les traitements spécifiques ont toujours été suivis de guérison dans des délais normaux. Mais, le siège nouveau des douleurs - aine et genou gauches - leur apparition brutale et leur caractère très aigu obligent à l'hospitalisation.

Il existe, d'autre part, un "adénome" prostatique entraînant une pollakiurie nocturne (3 à 4 mictions par nuit) et pourtant le malade est traité par 1 mg quotidien de Diéthylstilboestrol.

Bilan d'entrée

A) L'examen clinique chez ce patient dont l'état général semble bien conservé met en évidence :

1) des signes de coxopathie gauche avec :
   - une limitation des mouvements
   - une douleur vive au niveau de la colline des adducteurs
   - l'absence de douleur provoquée à l'écartement ou au rapprochement des crêtes iliaques.

2) des douleurs lombaires avec perte de la lordose physiologique et distance mains-sol à 50 cm. La marche est difficile; le malade esquive l'appui sur le membre inférieur gauche.

3) au toucher rectal, une prostate indolore, augmentée globalement de volume. On perçoit 5 à 6 petits noyaux, très durs, répartis dans les deux lobes.

4) l'examen des autres appareils ne montre pas d'anomalie, en particulier l'examen neurologique est normal.

Des examens radiologiques et biologiques sont alors pratiqués.

B) Radiographies

1) Les clichés osseux d'Avril 1971 montrent :

- la présence, au niveau du bassin d'un très important remaniement de la trame osseuse des deux pourtours des trous obturateurs, affectant le type lacunaire diffus; les lésions sont bilatérales mais nettement plus étendues du côté gauche.

Il existe en effet :

. une image lytique ovale de 1 cm sur 1/2 cm au niveau de l'auvent cotyloïdien gauche.

. des deux côtés, de nombreuses images de lyse osseuse, irrégulières, plus ou moins arrondies, siègeant sur les branche ilio et ischio-pubiennes, donnant à l'os un aspect "mité".

. d'autre part, on note à gauche l'existence :
d'une solution de continuité du bord supérieur de la branche ilio-pubienne - pouvant évoquer une strie de Looser-Milkman - elle-même truffée de petites lésions lytiques.
d'un aspect gommé du pourtour du trou obturateur sur toute sa circonférence en contraste avec la région obturatrice droite dont la trame est relativement bien conservée.

. toute la partie inférieure du sacrum semble le siège d'une déminéralisation diffuse.

- à l'étage lombaire, on remarque une condensation des plateaux vertébraux au niveau de L4-L5 et L5-S1. La présence d'ostéophytes et d'un pincement discal sont en faveur de lésions arthrosiques banales.

- le reste du rachis est également le siège d'une ostéophytose étendue et de multiples condensations des plateaux vertébraux.

- un pincement et une condensation importante au niveau de l'articulation coxo-fémorale gauche confirme la coxopathie.

- le reste du squelette est normal.

2) Les radios pulmonaires d'Avril 1971 mettent en évidence une opacité arrondie, à gauche de la crosse aortique, hétérogène et mal limitée, nettement évocatrice d'une image métastatique.

Au total :

1) Aspect lytique disséminé sur le bassin avec prédominance sur les branches ischio et ilio-pubiennes gauches.

2) existence d'une fissure du bord supérieur de la branche ilio-pubienne gauche.

3) métastase pulmonaire vraisemblable.

4) arthrose vertébrale évoluée.

C) Examens biologiques

1) Biologie générale :

- Numération Formule Sanguine :

  légère anémie à 3,9 millions/mm3
  hyperleucocytose à 12.100/mm3 avec polynucléose neutrophile à 89 %.

- Vitesse de sédimentation à 36-72
- Azotémie à 0,80 g/litre
- Hyperuricémie à 92 mg/litre
- Uricémie à 880 mg/24 heures
- Phosphatases acides à 5 UB (Normale inférieure à 1,5 UB).

2) Métabolisme phospho-calcique :

Les premiers résultats du bilan statique montrent une nette perturbation portant sur :

- la calciurie abaissée à 35 mg/24 heures.
- les phosphatases alcalines élevées à 188 UI.
- le calcium (94 mg/l) et le phosphore (33 mg/l) sanguins sont à des taux normaux.
- l'hydroxyprolinurie totale est à 37 mg par 24 heures (normale : 15 à 35 mg/24 heures).

Le bilan dynamique est résumé par les tableaux suivants :

- Hypercalciurie provoquée :

Dates	Calciurie 9H - 18H	Calciurie 18H - 9H	Calciurie Totale
5.5.71	18 mg/9h.	18,2 mg/15h.	36,2 mg/24h.
injection intra-veineuse lente de 176 mg de Calcium.			
6.5.71	37,2 mg/9h.	24 mg/15h.	61,2 mg/24h.

- Epreuve à la vitamine D -

deux injections intramusculaires à 48 heures d'intervalle de Stérogyl 15 ‰

1ère calciurie : 24 h. après la 2ème injection - 29 mg/24 h.

2ème calciurie : 5 jours après la 2ème injection - 25 mg/24 h

Une augmentation de la calciurie est donc notée dans l'épreuve d'hypercalciurie provoquée mais elle se révèle très insuffisante par rapport aux doses de calcium injectées. La vitamine D, non seulement ne provoque aucune augmentation de la calciurie, mais entraîne même une légère diminution.

Il s'agit donc d'un syndrome de type ostéomalacique.

Evolution

1) dès les premiers résultats des examens clinique et de laboratoire, on instaure :

- une oestrogénothérapie massive : 150 mg par jour de Diéthylstilboestrol pendant douze jours, puis 100 mg par jour jusqu'à la fin Août 71, période à laquelle on passera à des doses de 75 mg quotidiens.

- d'autre part, devant le type ostéomalacique du syndrome phosphocalcique, on entreprend, à partir du 29 Mai 1971, un traitement associant :

Calcium (1 g/jour) et Phosphore (1,5 g/jour) en traitement séquentiel de vingt jours de calcithérapie pour dix jours de traitement phosphoré à une vitaminothérapie D : une injection intramusculaire par semaine de 15 mg de vitamine D2 (Stérogyl 15 ®).

A partir de Février 1972, le malade ne recevra plus, en traitement ambulatoire, qu'une ampoule per os tous les quinze jours, tout en poursuivant la prise de calcium et de phosphore.

2) Sur le plan clinique

L'évolution est remarquable dès la mise en place d'une thérapeutique oestrogénique à doses élevées. Les douleurs régressent et une certaine autonomie est possible, la marche devenant plus aisée et l'impotence fonctionnelle partielle disparaissant.

L'examen de la hanche gauche ne se modifie pas; il persiste une limitation des mouvements.

Il n'existe toujours pas de signes cliniques traduisant l'atteinte pulmonaire.

On note l'apparition, après un mois d'oestrogénothérapie, d'une discrète gynécomastie bilatérale.

3) Sur le plan radiologique

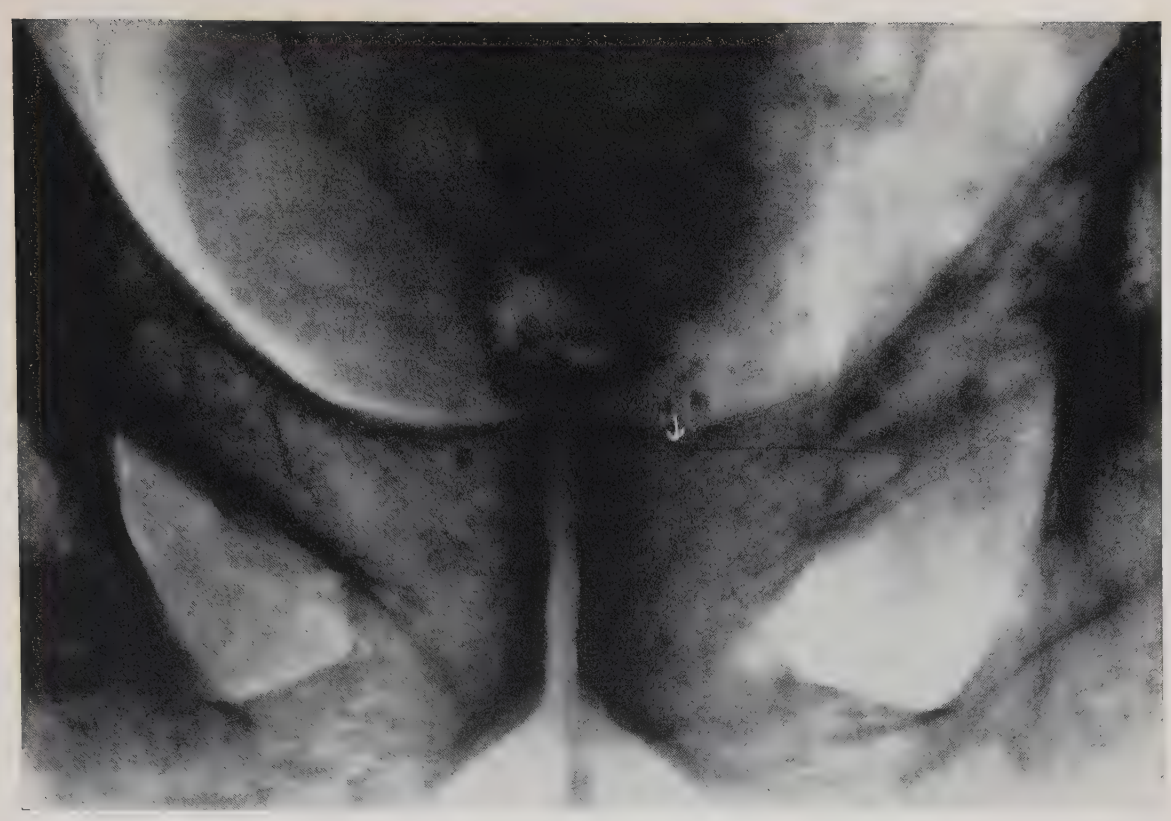
- L'opacité pulmonaire reste inchangée et insensible aux traitements.

- Le squelette est le siège de nombreux remaniements, surtout au niveau du bassin.

a) les lésions lytiques multiples desbranches ischio et ilio-pubiennes sont envahies par un processus de condensation donnant un aspect cotonneux, hétérogène associant restes lytiques et condensation (métastase mixte).

b) la fissure du bord supérieur de la branche ilio-pubienne gauche a disparu dès le mois de juillet (après 2 mois 1/2 de traitement); les limites de l'os deviennent très nettes sans condensation résiduelle à ce niveau.

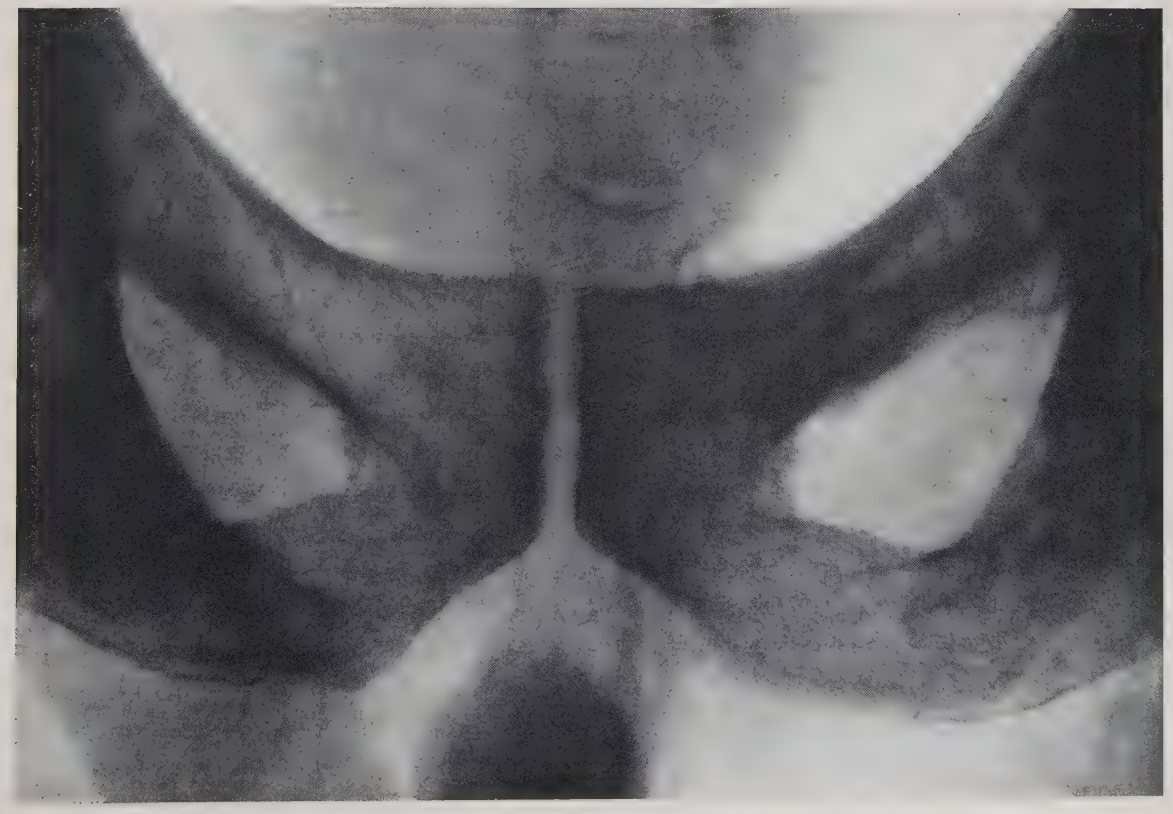
c) le pourtour du trou obturateur reste flou, avec un aspect marécageux dû à l'envahissement local par l'ostéosclérose, des métastases voisines.



Cliché n° 1

Evolution radiologique (obs. n° III)
avant et après traitement

Cliché n° 2



d) au niveau de l'auvent cotyloïdien gauche, la lésion lytique s'est peu à peu comblée pour faire place, après 3 mois, à une trame osseuse paraissait normale sans hypercondensation secondaire.

e) la déminéralisation importante des dernières pièces sacrées persiste.

f) En Mai 1972 - soit après un an d'évolution - il apparait, en dehors de tout symptôme clinique, une lacune irrégulière du corps vertébral de D8, inexistant sur les clichés antérieurs; elle n'est bordée d'aucune condensation et le reste de la trame osseuse est normal.

Donc :

- transformation en aspect mixte des lésions les plus étendues.

- d'autres métastases se modifient en redonnant à l'os une trame pratiquement normale, non condensée.

- certaines localisations métastatiques persistent, identiques à elles-mêmes.

- apparition d'une nouvelle métastase lytique.

4) Sur le plan biologique

a) parallèlement à l'amélioration clinique :

- les phosphatases acides reviennent à une valeur normale de 0,6 UB.

- la vitesse de sédimentation s'abaisse à 22-51 puis à 16-39 en Août 71.

b) l'évolution des calcium sanguin et urinaire, de la phosphorémie et de la phosphatasémie alcaline est consignée sur le tableau III, ainsi que les résultats des calciuries pratiquées lors des consultations externes.

On peut, en fonction du traitement administré, distinguer deux phases évolutives :

1) sous oestrogénothérapie forte pendant 5 semaines (150 puis 100 mg de Diéthylstilboestrol).

La calcémie, la calciurie, la phosphorémie, les phosphatases alcalines s'abaissent lentement pour atteindre un plateau en un mois :

calcémie à 85 mg/l
calciurie vers 25 mg/24 h
phosphorémie vers 26 mg/l
phosphatases alcalines à 120 UI.

2) sous oestrogènes + traitement à base de calcium, phosphore et vitamine D, l'apport calcique s'étendant sur vingt jours et l'apport phosphoré sur les dix jours suivants, on peut distinguer une évolution sous calcithérapie + vitamine D2 et une évolution sous phosphore + vitamine D2.

- vitamine D2 intramusculaire + calcium 1 g/jour :

la calcémie se maintient à 86-88 mg/l et n'augmentera (90 mg/l) que lors du deuxième traitement calcique.

la calciurie remonte après une semaine de ce traitement et atteint 50 mg/24 heures lors de la seconde administration de calcium.

la phosphorémie est inchangée.

les phosphatases alcalines baissent à 60 UI.

- vitamine D2 + phosphore :

les courbes montrent une chute de la calciurie pendant la première phase phosphorée, mais lors de la seconde phase, cet effet ne semble plus exister et la calciurie conserve des valeurs de 50-55 mg/24 heures.

la calcémie reste inchangée et on note, pendant cette période, une légère augmentation de la phosphorémie à 40 mg/litre.

les phosphatases alcalines ne semblent pas influencées par la vitaminothérapie et l'association phosphore plus calcium.

l'hydroxyprolinurie ne subit, pour sa part, aucune modification.

La deuxième courbe concernant la seule calciurie correspond aux bilans pratiqués lors des consultations et à l'occasion d'une maladie intercurrente durant laquelle une nouvelle étude dynamique a pu être faite.

Pendant cette période - jusqu'en février 1972 - le traitement est identique puis la vitamine D est administrée per os seulement tous les quinze jours. Le calcium est donné à la dose de 500 mg/jour pendant les vingt jours correspondant du traitement séquentiel.

D'où nouvelle hospitalisation, au cours de laquelle les épreuves dynamiques sont résumées par les tableaux suivants :

Hypercalciurie Provoquée

Dates	Calciurie (9h. / 18h.)	Calciurie (18h. / 9h.)	Calciurie totale
15.6.72	11 mg/9h.	18 mg/15h.	29 mg/24h.
⟶ injection intraveineuse lente de 187 mg de calcium.			
16.6.72	42 mg/9h.	30 mg/15h.	72 mg/24h.

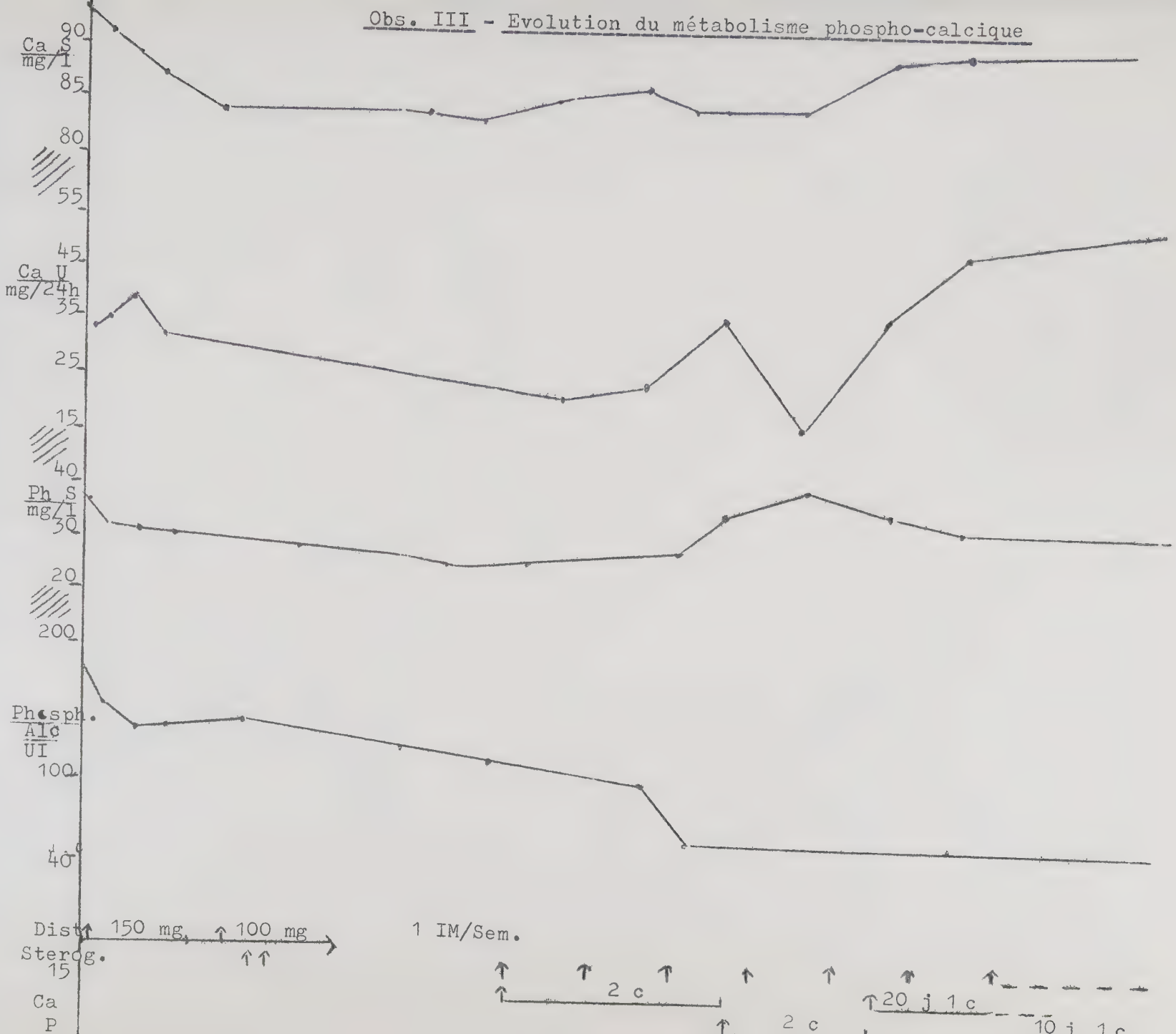
Epreuve à la vitamine D

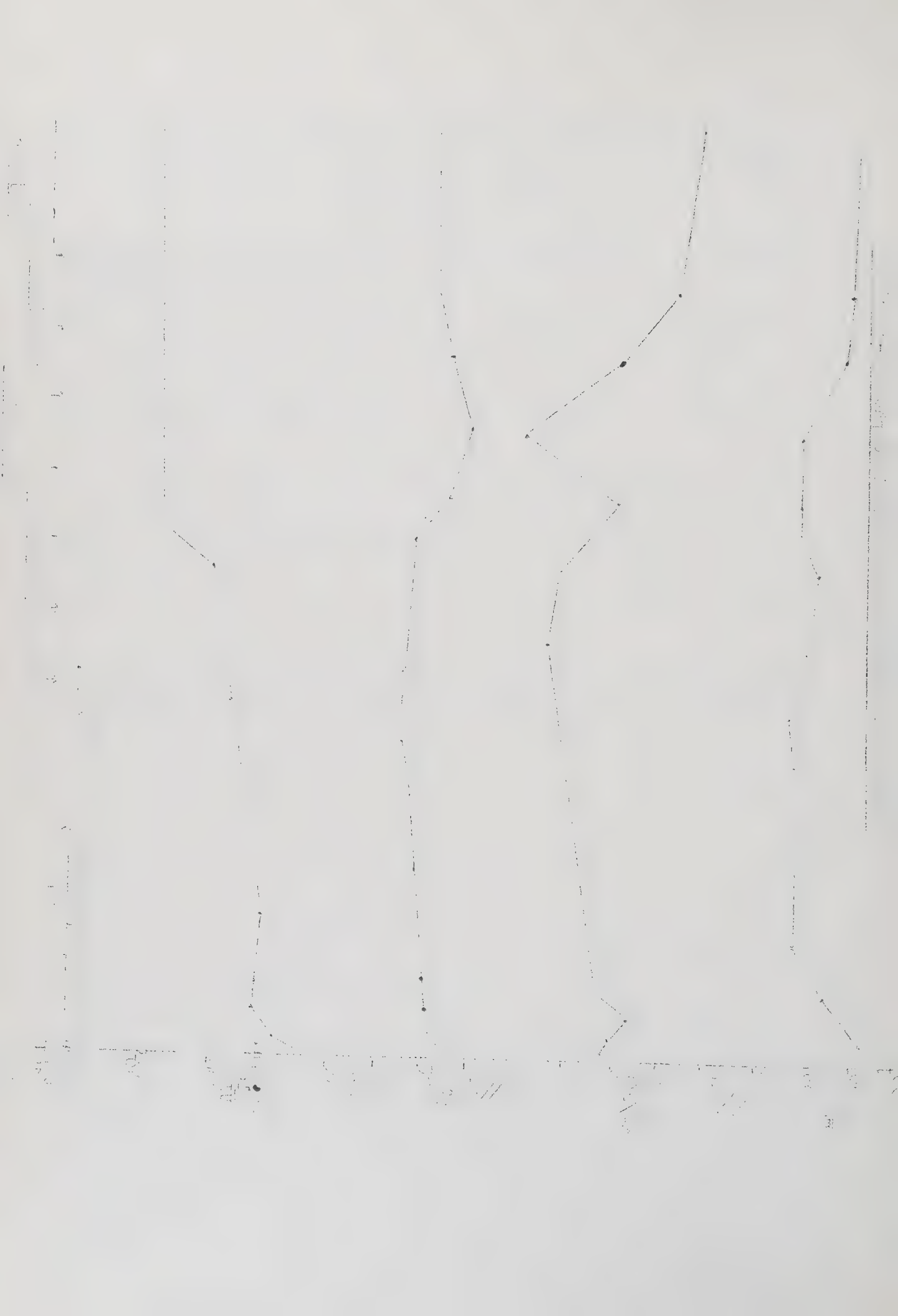
deux injections intramusculaires à 48 heures d'intervalle :

1ère calciurie	24h. après la 2ème injection	47 mg/24h.
2ème calciurie	5 jours " " "	18,7 mg/24h.

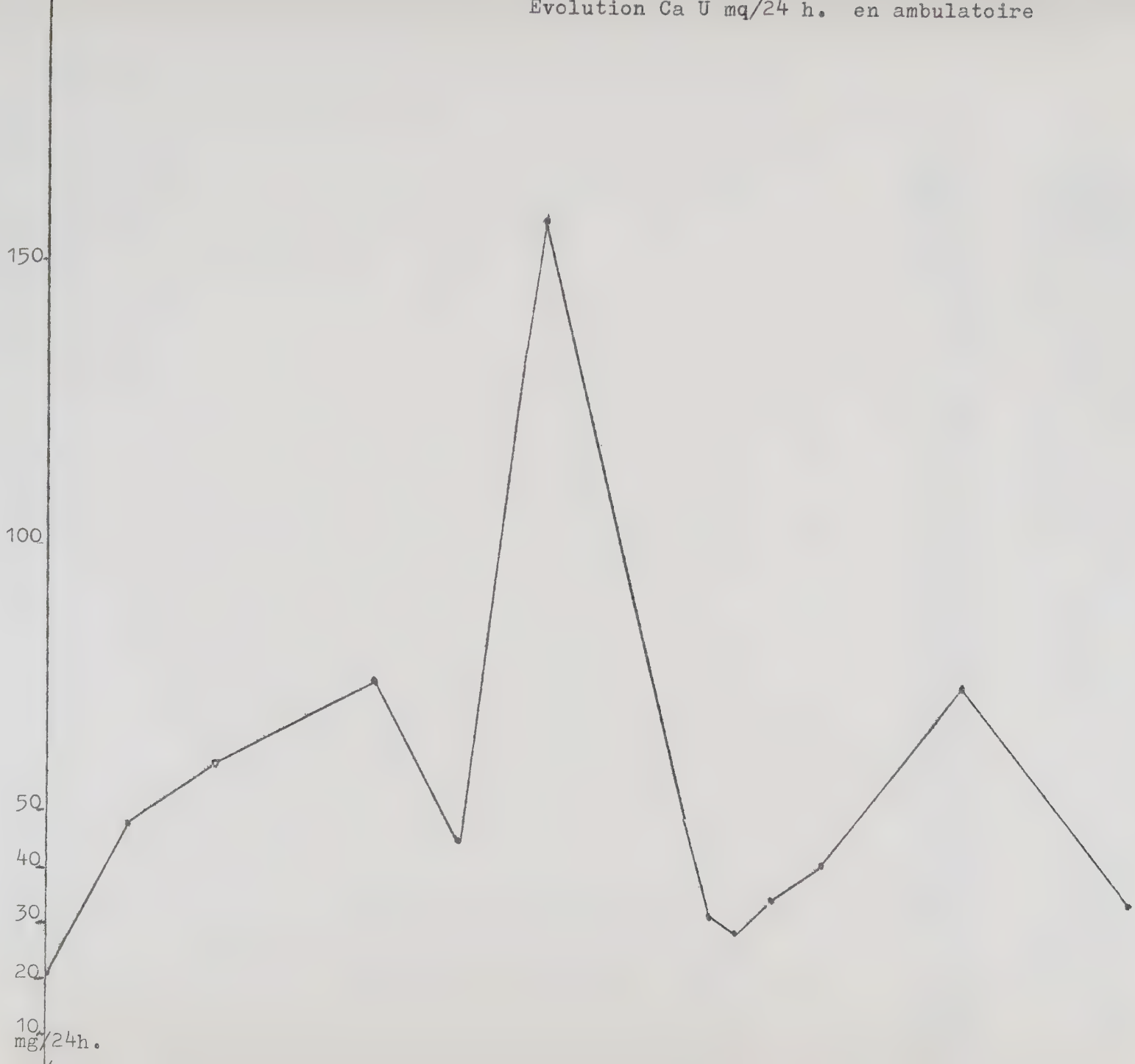
Ces résultats montrent une amélioration nette des bilans biologiques bien qu'il persiste indéniablement un syndrome de type malacique justifiant la poursuite du traitement.

Il faut rapporter également que l'hydroxyprolinurie est à 14,5.


Obs. III - Evolution du métabolisme phospho-calcique
Ca S mg/l
90
85
80
55
Ca U mg/24h
45
35
25
15
40
Ph S mg/l
30
20
200
Phosph. Alc UI
100
40
Dist 150 mg, 100 mg
Sterog.
15
Ca
P
1 IM/Sem.
2 c
20 j 1 c
2 c
10 j 1 c



Evolution Ca U mq/24 h. en ambulatoire



En Juillet 1972, le malade, toujours suivi en ambulatoire, ne présente aucun nouvel élément clinique pouvant faire craindre une extension plus grave.

En Septembre 1972, l'augmentation importante de la calciurie à 74 mg/24 heures fait suspendre la vitaminothérapie pendant deux mois. L'effondrement de la calciurie à 34 mg/24 heures en Novembre confirme l'ostéomalacie et justifie la reprise de la thérapeutique à base de vitamine D - Calcémie et phosphorémie resteront inchangées.

Durant la période de suspension de la vitaminothérapie aucun syndrome algique n'est réapparu et le remaniement osseux des branches ischio et ilio-pubiennes s'est poursuivi de façon identique.

RESUME DE L'OBSERVATION III

Un malade de 71 ans présente d'intenses douleurs inguino-crurales, un cancer prostatique est vite découvert.

a) A la radiographie, on note des métastases lytiques des branches ischio et ilio-pubiennes et une image malacique de strie de Looser-Milkman, une déminéralisation diffuse du sacrum ainsi qu'une image métastatique pulmonaire.

b) le syndrome biologique est ostéomalacique.

c) le malade reçoit un traitement par oestrogènes, vitaminothérapie D et apport séquentiel de calcium et phosphore.

d) l'évolution, suivie jusqu'en Novembre 1972, se fait par reconstruction osseuse radiologique et par amélioration vitamino dépendante des troubles biologiques.

DONNEES DE LA LITTERATURE ET COMPARAISON

AVEC LES TROIS OBSERVATIONS RAPPORTEES

GENERALITES

PLACE DES METASTASES LYTIQUES DANS L'EXTENSION OSSEUSE DU CANCER DE LA PROSTATE.

La notion de localisation secondaire aux os du cancer prostatique est ancienne (THOMPSON en rapporte le premier cas en 1854); plus tard, la radiologie avec SICARD, COSTE, BELLAUD et GASTAUD a permis l'individualisation de trois aspects distincts :

- ostéocondensant
- ostéolytique
- mixte, d'aspect pseudo pagétoïde.

Si on se limite à l'étude des formes ostéolytiques pures, on note une progression importante du nombre des cas répertoriés depuis quelques années.

DESFAITS (5)	1963		6,4 %
RAVAULT (23)	1963	4 lyses sur 29 cas	13,8 %
LOUYOT (17)	1968	8 " " 50 cas	16 %
JABRE (9)	1970		21,6 %
VISCONTI (32)	1970	23 " " 100 cas	23 %

Cette notable augmentation du nombre des cas semble être en rapport avec une amélioration constante des techniques tant radiologiques que biologiques, permettant un diagnostic plus rapide, d'abord du néoplasme prostatique puis de ses métastases osseuses.

Les épreuves de fixation d'éléments radioactifs pourraient ouvrir une nouvelle voie dans la découverte précoce des atteintes osseuses. Cette méthode d'exploration (Strontium 85 ou Strontium 87) parait digne d'intérêt et révèle des lésions osseuses qui, ou bien sont invisibles à la radiographie, ou bien, sont si minimes qu'elles resteraient méconnues. Le scintigramme oriente ainsi tomographies et biopsie osseuse éventuelle.

Nous nous attacherons, en comparant avec les données de la littérature, à étudier dans nos trois observations plus particulièrement :

1) l'évolution radiologique s'étendant sur un an au moins.

2) les examens biologiques de pratique courante.

3) le métabolisme phospho-calcique : études tant statiques que dynamiques.

TROIS ETAPES :
- CLINIQUE
- RADIOLOGIE
- BIOLOGIE : courante
  métabolisme phospho-calcique

permettent l'approche et la confirmation du diagnostic de métastases osseuses lytiques d'un néoplasme prostatique.

I - CLINIQUE

Les circonstances d'apparition des troubles, les signes fonctionnels, l'examen clinique du malade n'individualisent pas ostéolyse et ostéosclérose.

Ils ont l'intérêt d'orienter vers des explorations complémentaires spécifiques chez un malade âgé de 55 à 65 ans en moyenne et présentant :

1) une altération de l'état général.

2) des signes urinaires fréquents (dysurie, pollakiurie).

3) des douleurs.

- soit de type radiculaire (sciatique, lombalgies ...)
- soit osseuses diffuses.

Ces douleurs se caractérisent souvent par une symptomatologie tenace, rebelle et mal systématisée :

4) des syndromes neurologiques graves tels une paraplégie (BOUAZIZ (3) et KAWAICHI (11)). Pour LOUYOT et GAUCHER (18), elle serait plus fréquente dans les métastases lytiques que dans les formes condensantes; les premières exposeraient plus particulièrement aux complications de compression médullaire par tassement vertébral.

Deux des observations, rapportées dans le premier chapitre, associent :

- syndrome douloureux rachidien
- syndrome neurologique

Cas N° I : douleurs dorso-lombaires et atteinte neurogène avec aréflexie et amyotrophie.

Cas N° II : sciatique dans un premier temps, puis paraplégie flasque avec syndrome de la queue de cheval.

5) des fractures spontanées, très rares.

6) au toucher rectal, une prostate typiquement augmentée de volume, irrégulière, dure et bosselée.

Ainsi dans nos trois cas, il existe :

- soit un lobe induré sur une prostate irrégulière (I, II).
- soit de multiples petits noyaux durs (III).

La clinique peut donc faire évoquer le cancer prostatique et la possibilité d'atteinte osseuse, sans permettre de préjuger du type anatomo-clinique et radiologique des métastases.

Les troubles accusés dans nos trois cas correspondent à ceux habituellement décrits.

Il s'agit, en général, de douleurs du rachis lombaire et des membres inférieurs de type radiculaire, entrainant une hospitalisation.

La seconde observation offre la particularité de se dérouler en deux temps, et semble confirmer la possibilité d'un temps de latence entre les signes cliniques et leur traduction radiologique.

- la sciatalgie, lors de la première hospitalisation, a été certes quelques temps rebelle aux traitements banaux, mais a cédé suffisamment pour permettre un retour à une vie normale.

- en fait, elle semble ne traduire à cette période, qu'une atteinte nerveuse et localisée, et n'apparaitra que secondairement comme étant le premier stade d'une paraplégie flasque totale, correspondant à l'envahissement des racines nerveuses.

- les lésions radiologiques ne sont apparues que lors de ce deuxième temps, soit avec un retard de trois, quatre mois. Il faut regretter l'absence d'explorations radio-isotopiques.

Il faut d'autre part noter qu'il n'existe pas, dans nos trois cas, de syndromes urinaires de type prostatique alors que le toucher rectal était toujours très évocateur de cancer.

Au total, la clinique n'offre la possibilité que d'associer ou d'orienter un faisceau de présomptions à infirmer ou confirmer par des examens radiologiques et biologiques.

II - RADIOLOGIE

A) GENERALITES

COSTE (4), en 1925, évoquait déjà la phase douloureuse pure initiale du cancer vertébral; en 1949, SERRE, PASSOUANT et VALLAT (28) signalent le délai existant entre signes cliniques et radiologiques de l'ostéose cancéreuse prostatique. Le retard de l'expression radiologique des métastases osseuses serait dû au fait que les modifications calciques (condensantes ou porotiques) qu'elles déterminent, évoluent lentement alors que la douleur est précoce et peut-être provoquée par une atteinte méningée primitive (formes radiculo-méningées du cancer vertébral) (28).

Notre seconde observation illustre cette latence radio-clinique

- la sciatalgie rebelle du malade, sans image radiologique de métastases lytiques ou condensantes, est en fait le premier stade, à traduction clinique douloureuse, d'une atteinte cancéreuse.

- le deuxième stade comporte l'apparition d'une paraplégie, l'aggravation brutale et la découverte de lésions osseuses non visibles trois mois auparavant.

L'intérêt du scintigramme au Strontium est capital dans ces cas de dissociation radioclinique.

Il est curieux de noter, chez ce malade, sous oestrogénothérapie depuis un an, que l'apparition d'une nouvelle lésion lytique du corps vertébral de D8 n'est objectivée par aucun syndrome douloureux ni local ni régional, c'est une découverte radiologique pure.

Il en est de même, dans le cas N° I, pour une nouvelle métastase lytique au niveau de l'aile iliaque. Dans cette même observation, il semble exister un syndrome neurogène au niveau des

membres supérieurs avec amyotrophie de la main. La colonne cervicale ne montrait aucune anomalie. S'agit-il d'une traduction clinique précoce ou d'un syndrome paranéoplasique ?

B) SIEGE

Dans la plupart des cas, les métastases osseuses prostatiques siègent sur l'axe pelvi-rachidien :

- bassin
- fémur
- rachis lombo-sacré.

Ces localisations sont en accord avec les données de BALSON sur la propagation cancéreuse par la voie des veines périvertébrales ainsi qu'avec les données lymphographiques plus récentes (IVKER et coll. (8))sur la propagation lymphatique dans le petit bassin.

Plus rares sont les localisations :

- costales
- au rachis cervical
- aux omoplates
- au crâne.

Chez nos trois malades, les métastases osseuses se situent sur :

- le bassin : ailes iliaques (I, III)
  sacrum (I, III)
  pourtour des trous obturateurs (I, III)
- les fémurs : (I)
- le rachis lombaire : (II)

Au cours de l'évolution, elles atteignent :

- D8 (III)
- le crâne, sous forme de nombreuses petites lacunes (II), localisation dont on connait la rareté en matière de métastases osseuses du cancer de la prostate.

C) ASPECT

L'ostéolyse correspond à une destruction progressive du tissu osseux par des colonies de cellules tumorales, se traduisant à la radiographie par une perte de substance avec altération de la structure de l'os à ce niveau (9).

Elle peut réaliser plusieurs aspects radiologiques :

- images géodiques uniques ou multiples.
- effacement plus ou moins complet des travées osseuses et disparition d'une partie ou de l'ensemble de l'os sous forme d'un gommage à limites imprécises.
- tassements vertébraux (plus fréquents dans la forme lytique selon LOUYOT (17)).
- rarement, déminéralisation étendue ou aspect soufflé pseudo-sarcomateux (surtout au niveau costal).

Il faut remarquer que ces caractères de la lyse osseuse ne sont nullement pathognomoniques de l'origine prostatique et que seul :

- le siège pelvi-spondylien,
- associé à une clinique et à une biologie évocatrices,

peut orienter vers la mitose primitive.

Nous avons retrouvé plusieurs de ces aspects :

a) lyse nette, à bords réguliers, avec disparition complète de la trame, véritable "trou" :
   - soit dans une aile iliaque (I)
   - soit dans un corps vertébral (III)
   - soit au niveau du fémur (I).

b) existence de multiples lacunes, avec aspect gommé de l'os environnant, particulièrement au niveau du pourtour des trous obturateurs (III) et des corps vertébraux (II).

c) dans l'observation III, on note un aspect de pseudo-fracture au niveau d'une branche ilio-pubienne (image de strie de Looser-Milkman nullement surprenante chez un malade malacique).

D) Le caractère uni ou pauci focal des localisations métastatiques initiales suivant leur type condensant ou lytique est controversé dans la littérature:

- pour LOUYOT (16), les métastases lytiques sont beaucoup plus souvent localisées que les condensantes, avec des atteintes isolées plus fréquentes soit sur une vertèbre, soit sur une branche ilio ou ischio-pubienne.

- pour VISCONTI (32) :
  - sur 23 métastases uniques 13 sont lytiques.
  - sur 77 multiples, 9 sont lytiques.

- par contre, JABRE (9), sur 13 métastases lytiques en trouve seulement 6 formes isolées.

E) EVOLUTION

L'évolution radiologique de ces métastases lytiques est particulièrement intéressante.
Alors que les formes ostéoblastiques évoluent :
- soit vers une extension locale et l'apparition de métastases identiques.
- soit vers l'absence de modifications.

Pour les formes ostéolytiques, traitées ou non, on peut trouver :

a) des formes lytiques restant identiques

VISCONTI (32) : 3 cas 2 sous traitement oestrogénique
1 sans traitement.

b) des formes lytiques se condensant, avec passage à une forme mixte.

VISCONTI (32) : 7 cas
- 4 fois envahissement du foyer lytique et d'autres segments osseux par le processus ostéoblastique.
- 3 fois : condensation du foyer destructeur sans extension.

LOUYOT (16) : 2 cas : lyse se condensant secondairement.

JABRE (9) : 5 cas d'envahissement par du tissu ostéoblastique.

Nous avons suivi nos trois cas entre 12 et 18 mois par des clichés répétés tous les trois mois, les uns centrés sur les premières lésions, les autres sur d'autres régions du squelette.

Les modalités évolutives observées ne nous paraissent pas strictement superposables à celles décrites et peuvent être intégrées dans trois rubriques différentes.

A) Persistance de lésions lytiques :

1) la lyse reste inchangée : déminéralisation diffuse du sacrum ne se modifiant pas (III).

2) pseudo "restitutio ad integrum" : on retrouve au niveau du fémur et du sacrum (I), de l'auvent cotyloïdien (III) une trame de transparence identique à celle de l'os environnant Il persiste parfois un amincissement de la corticale.

3) la lésion lytique se borde d'un fin liseré de condensation alors que l'aspect de la plage métastatique reste identique, sans réapparition de la trame osseuse. Ce mode évolutif, non mentionné dans la littérature, reste particulier à notre cas N° I.

4) apparition de nouvelles lyses à distance des premières :

- en D8 (III).
- en L1 (II).
- au niveau de l'aile iliaque (I).

B) Passage à un aspect mixte : alternance de zones claires et sombres :

- au niveau des corps vertébraux (II).
- des pourtours des trous obturateurs avec aspect pseudo-pagétoïde (III).

C) Transformation in situ en images condensantes. Ainsi, dans le cas N° II, la vertèbre L3 revêt secondairement un aspect typique de vertèbre ivoire.

Certains faits méritent d'être discutés :

1) il faut noter que les cas rapportés par les différents auteurs ne font état que de deux types d'évolution :

- formes lytiques inchangées
- passage aux formes condensantes mixtes.

Le terme de condensation secondaire regroupe, en fait, à la fois l'hypercondensation et la calcification de la métastase redonnant une transparence osseuse quasi normale.
La répétition des clichés nous a peut-être permis de saisir la progression de plusieurs modes évolutifs.

2) Il faut remarquer que des évolutions d'aspects différents peuvent se voir chez un même malade pour des métastases voisines. Ainsi :

- Cas N° I : les trois lyses iliaques s'entourent d'un liseré de condensation, par contre les métastases fémorale et sacrée s'opacifient donnant une restitutio ad integrum. D'autre part, il apparait de nouvelles zones lytiques.

- Cas N° II : passage à un aspect mixte d'une partie des métastases lombaires alors que L3 est le siège d'une hypercondensation nette. Par contre, on note une lyse des apophyses transverses de L1.

- Cas N° III : apparition d'un stade mixte au niveau du bassin, alors que la lyse sacrée demeure inchangée. Ici également, sont découvertes de nouvelles zones lytiques en D8. L'évolution se fait finalement de manière assez anarchique et il ne semble pas que le siège de la métastase influe sur le mode évolutif.

3) L'existence de nouvelles métastases lytiques apparaissant dans un second temps est notée dans nos trois cas après une évolution minimale de six mois. Elles restent souvent cliniquement muettes et sont une découverte d'examens radiologiques répétés. Ne peut-on soulever l'hypothèse que certains cancers prostatiques sont porteurs d'un potentiel lytique primitif donnant d'emblée une métastase osseuse destructrice pouvant évoluer vers une condensation secondaire.

Ceci individualise le caractère particulier de l'atteinte lytique secondaire et fait considérer cet aspect comme une entité véritable.

D'ailleurs il faut également noter que les métastases d'emblée condensantes ou mixtes étudiées dans la littérature ne subissent jamais de transformation lytique en cours d'évolution. Les atteintes osseuses ultérieures possèdent le même caractère condensant ou mixte à l'exclusion de tout aspect lytique.

Donc si la lyse apparait comme un premier stade de la condensation ou du type mixte, il n'en reste pas moins vrai que dans nos trois observations, elle se reproduit en d'autres sièges, laissant penser qu'elle représente une forme individualisée propre à certains néoplasmes prostatiques.

4) Un aspect assez particulier de l'évolution est relevé dans le cas N° I : conservation de la lyse qui se borde d'un fin liseré de condensation.

Ce caractère évolutif ne semble pas mentionné dans la littérature et pour notre part, il n'existe que dans cette observation.

C'est au niveau des foyers les plus volumineux que s'observe surtout cette limitation. On peut se demander si ce cerne net n'a pas un rôle protecteur vis à vis de l'extension locale de la lyse osseuse.

Peut-on envisager que l'importance du foyer lytique s'oppose à la reconstruction en masse et que, de ce fait, seul un cerne périphérique peut protéger contre son extension. Cette bordure externe condensante est-elle la traduction du seul mode de défense de l'organisme.

Ce malade était traité par des oestrogènes de synthèse depuis huit mois et la modification des images radiologiques n'a été observée qu'après adjonction du traitement vitamino-calcique.

5) Nous avons eu la même impression dans le cas N° III où l'image radiologique d'une strie de Looser-Milkeman associée à une lyse a régressé sous traitement vitamino-calcique alors que l'oestrogénothérapie seule n'avait apporté aucune modification.

III - BIOLOGIE

A) EXAMENS GENERAUX :

1) Numération-Formule Sanguine :
L'hémogramme n'a pas de caractères spécifiques nets chez un malade dont l'atteinte de l'état général peut parfois passer au premier plan.
Nous n'avons relevé aucune particularité dans nos trois cas.

2) Vitesse de Sédimentation :
Elle est le plus souvent augmentée.

- VISCONTI (32) rapporte :

54 %	VS $\leq$ 30	à la 1ère heure
38 %	31 $<$ VS $<$ 100	" "
7,5 %	VS $>$ 136	" "

- LOUYOT (16) retrouve une vitesse de sédimentation souvent moins accélérée dans les phénomènes lytiques que dans les condensants, ces derniers étant généralement plus diffus.

De toutes façons : (de SEZE (30))

a) l'existence de métastases osseuses entraine une majoration importante de la vitesse de sédimentation.

b) sa mesure répétée permet d'apprécier l'évolutivité des métastases et l'efficacité de l'oestrogénothérapie.

La vitesse de sédimentation a été dans 2 de nos cas un bon élément de surveillance de l'évolution immédiate et lointaine :

1) dans l'observation N° II, elle a progressivement augmenté, véritable reflet de l'extension métastatique, la clinique ayant pu parfois faire croire à des rémissions.

2) dans le cas N° III, la vitesse de sédimentation a diminué régulièrement en parallèle avec l'amélioration de la clinique.

Examen simple et facile à renouveler, elle semble donc être le meilleur élément de surveillance de l'évolution générale.

3) Phosphatases acides :

L'utilisation d'un substrat spécifique de la phosphatase prostatique, l'∝ naphtyl-phosphate, donne au dosage des phosphatases acides, en unités Babson Read, une grande valeur diagnostique et pronostique, surtout en cas d'augmentation importante (PERRIN (22)).

a) sur le plan diagnostic :

les résultats sont variables et peuvent être normaux. Mais si un chiffre normal n'infirme pas le diagnostic, une augmentation des phosphatases acides supérieure à 10 UBR, ne se voit que dans l'épithélioma prostatique.

Les phosphatases acides apportent un élément de plus à l'ensemble des signes cliniques, radiologiques et éventuellement anatomo-pathologiques.

b) ce dosage a une importance capitale pour le pronostic du cancer prostatique et la découverte et la confirmation de métastases osseuses.

Pour PERRIN, MALLEIN, ARCHAIMBAULT (22), si les phosphatases prostatiques sont supérieures à 15 UBR, elles signent la présence de métastases osseuses(même si les localisations ne sont pas radiologiquement visibles) et ceci en dehors de toute oestrogénothérapie.

L'axiome, "élévation phosphatasique importante - métastase osseuse", parait ne souffrir que très peu d'exceptions.

Au même titre que la vitesse de sédimentation, la diminution du taux des phosphatases acides prostatiques, très influencé par l'oestrogénothérapie, est parallèle à l'amélioration clinique, la confirmant biologiquement.

Dans nos trois cas, les phosphatases acides étaient élevées au départ, mais les résultats ultérieurs ont été très modifiés par l'administration d'oestrogènes de synthèse.

B) METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

I - Données de la littérature

A) Etudes statiques

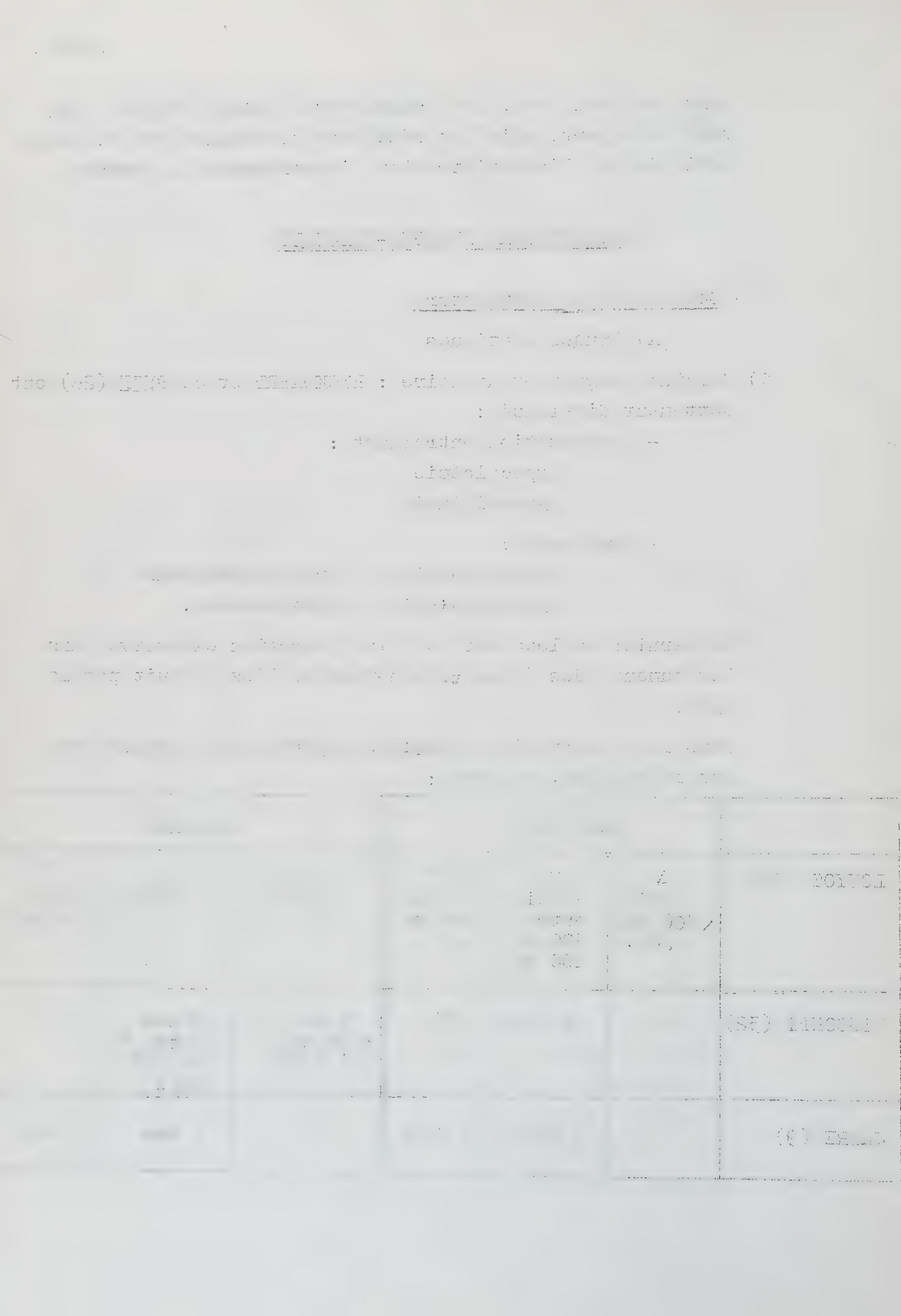
1) Calcium sanguin et urinaire : RYCKWAERT et de SEZE (26) ont nettement distingué :

- condensation entrainant :
  - hypocalcémie
  - hypocalciurie
- lyse avec :
  - normocalcémie ou rare hypercalcémie
  - hypercalciurie le plus souvent.

Ce dernier tableau est du à la libération excessive dans les humeurs des éléments minéraux de l'os détruit par la lyse.

Dans les observations publiées apportant des précisions sur le calcium, on note :

	CALCIURIE			CALCEMIE		
LOUYOT (16)	↘ 3 fois <100 mg/24h.	N 2 fois entre 100 et 200 mg	↗ 1 fois 600 mg	↘ jamais	N 5 fois	↗ 1 fois 110 mg/l
VISCONTI (32)		N ou	↗	7 cas < 94 mg/l 1 à 83	8 cas entre 95 et 105 mg/l	
JABRE (9)		3 fois	2 fois	1	5 cas	1 cas



En dehors des cas d'hypercalcémie signalés ci-dessus

LOUYOT : 1 cas à 110 mg/l

JABRE : 1 cas (taux non précisé).

une seule observation d'hypercalcémie terminale dans le cadre de métastases ostéolytiques d'un cancer de la prostate a été publiée par SORS (31). La calcémie était à 153 mg/l chez un malade porteur de très nombreuses localisations osseuses lytiques étendues; le décès du malade eut lieu après trois mois d'évolution malgré un traitement par perfusions intraveineuses d'un mélange de phosphates mono et disodiques.

2) Phosphore sanguin et urinaire :

La phosphorémie est en général normale ou augmentée dans les métastases ostéolytiques.

VISCONTI (32) note, sur 15 observations :

9 cas : phosphorémie normale (entre 28 et 40 mg/l)

3 cas : augmentée entre 41 et 57 mg/l

3 cas : diminuée entre 20 et 27 mg/l

Ceci pour les lyses osseuses alors que dans 9 cas sur 24 de métastases condensantes, la phosphorémie est diminuée.

Pour JABRE (9), la phosphorémie est le plus souvent normale.

Il s'agit de modifications notées en l'absence de toute insuffisance rénale.

La phosphaturie, peu étudiée, ses variations étant étroitement liées au régime alimentaire est normale ou très peu augmentée (LICHTWITZ, de SEZE (14)).

3) Phosphatases alcalines :

Une activité phosphatasique importante est retrouvée dans le noyau des ostéoblastes et la reconstruction osseuse se traduit par une augmentation des phosphatases alcalines circulantes; ceci quelle que soit la cause de cette ostéoformation (guériso

de fractures, maladie de Paget, ou métastase osseuse constructrice d'une tumeur primitive.

Les localisations osseuses secondaires condensantes du néoplasme prostatique entraînent donc une hyperphosphatasémie alcaline, reflet de l'activité ostéoblastique.

Dans les atteintes lytiques observées par les différents auteurs, les résultats biologiques sont quelque peu discordants.

- RAVAULT et LEJEUNE (24), sur 4 cas de lyse, retrouvent des phosphatases alcalines normales.

- LICHTWITZ et de SEZE (14) dans leur étude sur l'exploration fonctionnelle dans les ostéopathies par ostéolyse notent pour 5 cas de tumeur primitive prostatique, 3 augmentations des phosphatases alcalines à des taux égaux ou supérieurs à 7 UB (Normale $\leqslant$ 5 UB).

- pour LOUYOT (16) : phosphatases alcalines élevées.

- VISCONTI (32), sur 19 cas d'ostéolyse :

12 cas : normales entre 1 et 5 UB
3 cas : entre 6 et 10 UB
4 cas : entre 11 et 50 UB avec un maximum à 50 UB; alors que pour 48 formes condensantes, on note :
22 cas à chiffres normaux
26 cas avec augmentation (maximum à 72 UB).

- JABRE (9) : sur 9 dosages effectués dans des cas de lyse, retrouve une augmentation modérée dans 3 cas et nette dans 2 cas; les 4 autres étant normaux.

4) Hydroxyprolinurie :

Elle reflète le catabolisme du collagène et peut ainsi fournir une idée de la résorption osseuse. Les taux normaux oscillent entre 20 et 35 mg/24 h. Nous ne retrouvons ce dosage que chez VISCONTI (32) qui note, pour 4 lyses :

- 1 cas : hydroxyprolinurie entre 20 et 40 mg/24 h.
- 3 cas : entre 41 et 100 mg/24 h.

pour 7 mixtes ou condensantes :

- 4 cas : entre 20 et 40 mg/24 h.
- 3 cas : augmentation nette.

Le nombre des cas ne permet pas de conclure, mais il semble que les métastases lytiques entrainent une augmentation de l'élimination de l'hydroxyproline, en rapport avec l'importance de la destruction osseuse.

Le tableau habituel des données statiques du syndrome phospho-calcique des métastases ostéolytiques du cancer prostatique s'inscrivait donc ainsi :

1) normocalcémie et rarement hypercalcémie.
2) hypercalciurie.
3) normo ou hyperphosphorémie.
4) phosphaturie normale ou peu augmentée.
5) élévation parfois importante des phosphatases alcalines.
6) augmentation de l'hydroxyprolinurie.

Ces signes biologiques, bien que vérifiés dans la majorité des cas, semblent parfois en défaut. On peut ainsi relever des métastases lytiques se comportant sur le plan du métabolisme phospho-calcique comme une ostéosclérose : hypocalcémie
hypocalciurie

(1 cas rapporté par LOUYOT (17)).

D'autre part, si, sur les 15 dosages effectués par VISCONTI (32), dans les métastases lytiques, la calciurie est normale ou augmentée, il faut noter que 7 fois, la calcémie est inférieure à 94 mg/l.

B) Etudes dynamiques

Elles permettent l'étude plus précise du métabolisme osseux ainsi que la détermination des parts respectives de l'ostéolyse et de l'ostéosclérose.

D'un point de vue pratique, on distingue :

- les tests de mesure de l'ostéolyse
- les tests de mesure de l'ostéidose.

L'étude la plus précise de ces épreuves dynamiques a été réalisée par LICHTWITZ, de SEZE, HIOCO (14), dans leur article général sur les ostéopathies par hyperostéolyse secondaire (5 cas de cancer prostatique y sont mentionnés).

Nous insisterons particulièrement sur les tests qui ont pu être pratiqués chez nos 3 malades.

1) épreuves de charge calcique :

- soit par injection de calcium (perfusion calcique ou hypercalciurie provoquée).
- soit par augmentation de l'absorption intestinale du calcium après vitamine D.

La réaction de l'os à la surcharge calcique est appréciée sur l'augmentation relative de la calciurie.

Implicitement, on a admis une sorte de compétition entre l'excrétion urinaire et la fixation sur le tissu ostéoïde.

Dans les lésions osseuses condensantes, le calcium ainsi apporté artificiellement est davantage retenu que normalement car il existe :

- un appauvrissement calcique des humeurs
- une demande accrue par l'hyperformation de tissu osseux en certains points du squelette.

Dans les métastases lytiques, le calcium est moins retenu par l'os car le syndrome biologique habituel est celui d'une libération des éléments minéraux dans les humeurs.

En fait le calcium se fixe sur l'os au prorata des bordures ostéoïdes.

2) épreuves hormonales :

a) les corticoïdes employés à titre de test dynamique ou thérapeutique dans ces métastases osseuses, entrainent chez les porteurs d'ostéolyse une diminution de la calciurie - LICHTWITZ, de SEZE, HIOCO (14).

b) les variations entrainées par les oestrogènes semblent bien établies.

Il parait néanmoins discutable d'employer les oestrogènes dans un but strictement diagnostic, les effets secondaires n'en étant pas négligeables.

L'efficacité thérapeutique des oestrogènes reste indéniable; ils permettent une survie de plusieurs années et procurent un confort relatif au malade. Mais il faut signaler l'existence de formes oestrogéno-résistantes.

L'oestrogénothérapie entraine des modifications biologiques qui tendent toutes vers une normalisation des constantes habituelles.

On possède ainsi un reflet de leur efficacité et de l'évolution de la maladie :

- baisse de la vitesse de sédimentation.
- retour à la normale des phosphatases acides.

Au niveau des métabolismes de l'os :

- lorsqu'il existe des métastases osseuses condensantes, le syndrome d'hypocalciurie et d'hypocalcémie est souvent plus net sous traitement oestrogénique.

- lorsqu'il s'agit d'atteintes lytiques, on constate une chute importante de la calciurie et également de la phosphaturie.

LICHTWITZ, de SEZE (14) ont publié 4 observations de cancer prostatique avec métastases lytiques dans lesquelles le calcium et le phosphore sanguin et urinaire ont été dosés avant et après un mois d'oestrogénothérapie à fortes doses (100 mg/jour).

On constate une chute très importante :

- de la calciurie qui passe d'une moyenne de 200 mg/24h. à environ 40 mg/24 heures.

- de la phosphaturie, dans le même ordre de grandeur.

II - Résultats dans nos observations

Les 3 types de syndrome biologique qui apparaissent chez nos malades, s'ils sont identiques entre eux, s'opposent aux éléments décrits dans la littérature.

Ainsi nous trouvons des métastases lytiques ayant la biologie suivante :

- épreuves statiques :
  - hypocalcémie
  - hypocalciurie considérable
  - normophosphorémie
  - phosphatases alcalines toujours élevées au début de l'évolution
  - hydroxyprolinurie, dosée dans un cas, à la limite supérieure de la normale.

- épreuves dynamiques :

elles traduisent, dans nos 3 cas, l'existence d'un syndrome ostéomalacique.

La réponse à l'apport exogène de calcium n'est pas de type porotique.

Sous l'effet de la vitamine D, la calciurie n'augmente que d'une façon légère et insuffisante si l'on tient compte des doses administrées.

Mais si on compare la calciurie avant et après vitamine D, si la valeur absolue est faible, les valeurs relatives permettent de distinguer une augmentation allant parfois de 1 à 2, même à 3.

Nous pensons que ces chiffres relatifs ont une certaine valeur et méritent d'être retenus.

Le test aux oestrogènes a été indirectement pratiqué car 2 de nos malades recevaient à leur entrée une oestrogénothérapie depuis plusieurs mois :

- observation I : huit mois avec 100 mg par jour de diphosphate de diéthyldroxystilbène.

- observation II : 100 mg tous les deux jours du même produit pendant 2 ans.

L'influence de cette thérapeutique dans les 2 cas sera revue ultérieurement.

- Notre 3ème malade ne recevait, pour un adénome prostatique, qu'une dose de 1 mg par jour, insuffisante pour expliquer une calciurie de 35 mg par 24 heures.

Nos 3 malades ont pu être suivis par des dosages régulièrement répétés permettant d'apprécier l'évolution de leur bilan phospho-calcique en fonction du traitement.

Devant le tableau malacique, la thérapeutique a associé :

- à 2 reprises : vitamine D plus calcium et phosphore en traitement séquentiel.
- une fois : vitaminothérapie seule.

Les résultats du traitement ont été variables.
Mais en général, il a apporté une amélioration des troubles biologiques. A partir de certaines doses de vitamine D, variables suivant les cas, on obtenait toujours une augmentation plus ou moins transitoire de la calciurie.

De plus :

- dans l'observation N° I, les oestrogènes administrés depuis huit mois n'avaient entrainé aucune modification (recalcification anarchique ou non) des lésions. Ce n'est qu'après 1 à 2 mois de traitement par vitamine D et calcium plus phosphore qu'on a assisté à la transformation radiologique des lésions.

- sous l'effet d'une dose importante, il semble que l'effet du traitement s'épuise et que la calciurie atteigne un chiffre maximum.

DISCUSSION SUR LES DIVERGENCES ENTRE LES DONNEES DE LA LITTERATURE ET NOS OBSERVATIONS

I - TENTATIVE D'EXPLICATION

A) Le syndrome biologique habituel

- augmentation de la calcémie
- hypercalciurie

peut en fait être modifié par plusieurs éléments.

1) la métastase osseuse est produite par la prolifération locale des cellules cancéreuses; si elle entraîne une lyse radiologique, il existe une réaction d'ostéosclérose visible (aspect mixte) ou non (aspect lytique) sur les clichés

Ainsi la diversité des données du métabolisme est secondaire à l'existence:

- soit d'une hyperostéïdose qui compenserait plus ou moins complètement les destructions osseuses.
- soit d'une hyperostéïdose qui, au contraire, l'aggraverait.

MILCH et CHANGUS pensent que cette réaction de reconstruction des tissus osseux en face de l'envahissement cancéreux varie selon la rapidité de croissance des métastases

- si celle-ci est rapide, l'ostéolyse prédomine ou même existe seule.
- si elle est lente, l'ostéosclérose a le temps de s'édifier et peut devenir la lésion principale.

2) l'apport d'un traitement hormonal, cortisonique ou oestrogénique entraîne les modifications calciques que nous avons rapportées plus haut.

B) Dans les métastases lytiques, il existe une augmentation plus ou moins importante des phosphatases alcalines. Ceci est en accord avec la présence de cette ostéïdose visible ou non.

Les dosages répétés des phosphatases alcalines permettent de suivre, sous traitement, le processus de reconstruction osseuse.

Ne peut-on penser que l'existence d'une hyperostéïdose invisible radiologiquement surtout au début, puisse entraîner un tableau biologique de type ostéomalacique, c'est-à-dire : hypocalcémie
hypocalciurie
fixation osseuse de calcium,

augmentée dans les épreuves dynamiques, se traduisant par une calciurie ne variant que peu ou pas après ces tests.

L'ostéïdose réclame un apport de calcium et comme pour les métastases de type ostéocondensant, l'organisme le lui fournit en appauvrissant les humeurs et en captant tout le calcium exogène.

La réaction d'ostéosclérose est en fait parallèle à l'étendue des lésions ostéolytiques.

Dans 2 de nos cas (I et II), les métastases étaient nombreuses et de taille importante.

Il faut noter que dans nos trois observations, en accord avec la littérature, les phosphatases alcalines, reflet de l'activité ostéoblastique, étaient nettement supérieures à la normale (les malades étant par ailleurs exempts de troubles hépatiques nets); elles traduisaient donc bien l'existence vraisemblable d'un processus de reconstruction actif.

L'état général de ces patients est perturbé; à partir d'un certain degré d'évolution, devant la demande particulière de sels minéraux, l'apport calcique devient insuffisant, et le calcium diminue dans le sang et les urines.

Ceci peut expliquer les syndromes biologiques particuliers que nous avons rencontrés.

Le rôle des oestrogènes sera envisagé plus loin.

Plusieurs points ont retenu notre attention dans les trois observations :

1) les modalités variées d'évolution radiologique que nous avons relevées non seulement chez chacun de nos trois malades, mais chez un même malade, et surtout la réaction du tissu ostéoïde dans certaines métastases.

En effet, nous assistons :

- soit au passage à un aspect mixte parfois pseudo-pagétoïde et hypercondensé, processus de reconstruction anarchique et intense.
- soit à une condensation semblant très dirigée et aboutissant à un tissu osseux pratiquement normal sans ostéosclérose excessive.
- soit au phénomène particulier de la bordure dense que nous ne retrouvons qu'une fois pour des métastases très importantes.

Mais peut-on donner au fin liseré bordant la lyse la même signification qu'au passage à une forme mixte condensante classique ?

L'organisme semble être dépassé par l'importance de la lésion lytique et cherche à en limiter l'extension locale sans tenter de reformer un tissu osseux, alors que le second processus évolutif est une reconstruction:

- soit anarchique en rapport avec une prolifération cellulaire cancéreuse.

- soit plus régulière, aboutissant à un os d'aspect radiologique normal.

2) le fait de retrouver un syndrome ostéomalacique dans nos 3 observations fait poser le problème de :

a) métastases osseuses entrainant une modification du métabolisme phospho-calcique de type ostéomalacique.

b) ou bien troubles de déminéralisation osseuse préexistant à l'installation des métastases, indépendant au départ, mais secondairement influencé par les modifications qu'elles entraînent.

Ces hypothèses sont intéressantes et nous font ressortir 2 particularités de nos observations :

- d'une part dans l'observation III : le trait pseudo-fracturaire de la branche ilio-pubienne découvert en même temps que l'atteinte métastatique peut, dans ce contexte, être interprété comme une strie de Looser-Milkman et sa disparition complète, sans séquelle, après traitement vitamino-calcique semble confirmer cette hypothèse.

- d'autre part, l'évolution vers une restitutio ad integrum de certaines plages lytiques n'est pas très logique dans le cadre du phénomène néoplasique général où la tendance est à l'irrégularité, l'hétérogénéité, l'anarchie de la progression cancéreuse.

La littérature ne fait d'ailleurs pas état de cette forme évolutive, ne soulignant que la condensation possible des lyses osseuses.

Ces "métastases" ne sont-elles pas la traduction d'une déminéralisation osseuse primaire de type malacique associée et aggravée par l'existence d'un néoplasme à potentialité extensive osseuse.

La réaction très favorable à un traitement spécifique est en faveur d'une telle hypothèse.

Il apparait, dans nos 3 observations, que la thérapeutique par les oestrogènes n'a pas eu une influence nette sur les données du métabolisme phospho-calcique.

Nous avons cité auparavant l'étude faite par LICHTWITZ, de SEZE (14) sur les explorations fonctionnelles avec en particulier 4 cas dans lesquels la calciurie était dosée avant et après oestrogénothérapie.

On obtenait, après des doses d'oestrogènes variant de 50 à 100 mg par jour, une nette diminution de tous les éléments du bilan phospho-calcique; ainsi pour la calciurie, la baisse était de :

- 212 mg/24 h. pour 100 mg/j d'oestrogènes
- 185 mg " 75 "
- 169 mg " 50 "
- 162 mg " 50 "

On constate une certaine proportionnalité entre la dose d'oestrogènes journalière et la diminution de la calciurie.

1) l'un de nos malades (III) ne recevait qu'un mg par jour d'oestrogènes et l'influence hormonale peut être considérée comme nulle.

D'autant plus que le passage à la dose de 100 mg par jour de Diéthylstilboestrol (pendant plusieurs mois) n'entraîne pas de variations de la calciurie qui reste à 35 mg par 24 heures.

2) dans les deux autres cas, le premier malade recevait 100 mg par jour de diphosphate de diéthyldroxystilbène depuis huit mois et le second la même dose un jour sur deux depuis 2 ans. Les calciuries étaient respectivement à l'entrée de 2 mg par 24 heures et de 8 mg par 24 heures.

3) en fait, l'existence d'un syndrome ostéomalacique chez nos trois malades est la cause de l'inefficacité du traitement oestrogénique sur le métabolisme phospho-calcique.

Ce n'est que l'apport spécifique vitamino calcique qui a permis l'augmentation des chiffres de calciurie, passant, par exemple, de 7 mg par 24 heures à 50 mg par 24 heures.

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1. Dans cette thèse sont rapportées trois observations de métastases ostéolytiques secondaires à un néoplasme prostatique dont l'évolution a pu être suivie pendant au moins un an dans le service de rhumatologie du Centre Hospitalier de GONESSE (95).

2. Sur le plan clinique : Les syndromes observés chez nos malades sont identiques à ceux décrits par les différents auteurs.

3. Sur le plan radiologique : On peut individualiser trois grands modes évolutifs :

   a) l'aspect demeure lytique :
      - soit inchangé
      - soit avec apparition d'un fin liseré périphérique
      - soit avec formation de nouvelles lyses à distance.

   b) l'aspect radiologique évolue vers la condensation :
      - incomplète, réalisant l'aspect mixte
      - complète, aboutissant radiologiquement à une restitutio ad integrum
      - hypercondensation.

   Ces différentes formes évolutives sont retrouvées chez nos malades.

4. Sur le plan biologique

   Les différents auteurs décrivent un tableau comprenant :
   - normocalcémie, rarement hypercalcémie
   - hypercalciurie
   - phosphorémie normale.

Dans les trois cas rapportés, la biologie est en faveur d'un syndrome de type ostéomalacique (épreuves statiques et dynamiques), caractérisé surtout par une hypercalciurie souvent très importante.
On tente d'expliquer ces différences par l'existence d'un processus d'ostéidose intense, comme en fait foi le bilan et l'effet favorable de la vitamine D.

5. Il convient d'insister sur certaines particularités de nos cas.

- l'existence d'un liseré condensant bordant certaines lyses et qu'on peut considérer comme un moyen de défense de l'organisme devant l'importance de certaines métastases.
- le fait que certaines lyses évoluent vers le retour à une transparence osseuse paraissant normale, laisse supposer que ces lésions étaient peut-être dues plus au syndrome de déminéralisation osseuse qu'à une destruction néoplasique.
- le rôle des oestrogènes sur l'évolution du syndrome biologique a été amoindri par l'existence de cette ostéomalacie.

Par contre le traitement spécifique de cette ostéomalacie, basé essentiellement sur la vitaminothérapie D, en améliorant les désordres humoraux, a semblé intervenir utilement dans le processus de réparation osseuse.

VU, le Président de Thèse,

M. le Professeur de SEZE

VU, le Doyen
de la Faculté Lariboisière
Saint-Louis

M. le Professeur FOURNIER

VU, le Recteur,

M. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1 - ABOULKER P. -
Traitement du cancer de la prostate.
Thérapeutique 1971, 47 (6-7), p. 571-572.

2 - BONTOUX D. et coll. -
A propos des métastases lytiques du cancer prostatique.
Revue de Rhumatologie 1964, Oct. 31, p. 604-608.

3 - BOUAZIZ -
A propos de la régression d'une paraplégie spasmodique par compression au cours d'un cancer prostatique traité par les oestrogènes et la castration.
Thèse Paris 1959.

4 - COSTE F. -
Le cancer vertébral.
Thèse Paris 1925, N° 65.

5 - DESFAITS S. -
Les métastases lytiques des cancers prostatiques.
Thèse Lyon 1963.

6 - DESFAITS S. -
Les métastases ostéolytiques des cancers de la prostate.
Lyon Médical 1964, 6, p. 365-366.

7 - HUGUENIN, ALBON, GUNTZ -
A propos de trois cas d'ostéomyélose cancéreuse secondaire d'origine prostatique.
Algérie Médical, 1957, 61-8, p. 926-936.

8 - IVKER M., KEESAL S., LEBERMANN P. -
The pelvic lymphatics and vertebral veinus in the osseous metastasis of carcinoma of the prostate.
Journal of Urology, 1964, 86, p. 650-654.

9 - JABRE Elias -
Contribution à l'étude des métastases lytiques d'origine prostatique. A propos de 13 observations personnelles.
Mémoire C.E.S. de Rhumatologie 1970.
P. Delbarre Cochin.

10 - JORGENS J. -
The radiographic caracteristics in carcinoma of the prostate.
Surg. Clin. Amer. 1965, 45, p. 1427-1440.

11 - KAWAICHI C.K., RIDER R.D. -
Paraplegia due to vertebral metastasis of prostatic carcinoma.
Journal of Urology, 1953, 70, 5, p. 720-723.

12 - LAZLO D., SCHULMAN A., BELLIN J., GOTTESMAN E.D., SCHILLING A. -
Mineral and protein metabolism in osteolytic metastases.
J.A.M.A., 1952, 148, p. 1027-1032.

13 - LEGGED A., TAUXE W.N., PUGH D.G., UTZ D.C. -
Radio isotope scanning of metastatic lesions of bone.
Mayo Clinic. Proc., 1970, 45, p. 755-761.

14 - LICHTWITZ A., SEZE de S., HIOCO, BORDIER Ph., MAZABRAUD A. -
Explorations fonctionnelles du squelette dans les ostéopathies par hyperostéolyse.
Pathologie Biologie, 1960, 8, p. 1817-1831.

15 - LIEVRE J.A. -
Le diagnostic des métastases osseuses du cancer de la prostate et de l'ostéite fibreuse.
Presse Médicale, 1952, 60, p. 85-89.

16 - LOUYOT P. et col. -
Les métastases osseuses du cancer de la prostate.
Annales Médicales Nancy 1967, Déc. 6, p. 1231-59.

17 - LOUYOT P. et col. -
Osseous metastasis of cancer of the prostate, frequency of osteolytic forms.
J. Radiol. Electr., 1968, Déc. 49, p. 903-908.

18 - LOUYOT P., GAUCHER A. -
A propos de la communication de M. Massias, Mme Borderon, MM. Bontoux et Coste sur les métastases ostéolytiques du cancer de la prostate.
Revue de Rhumatologie, 1964, Oct. 31, p. 608-610.

19 - MASSIN J.P. -
Exploration du métabolisme phospho-calcique.
Revue du Praticien, 1970, 20 (17), p. 2789-2809.

20 - MONIGLIA B. -
Des métastases osseuses du cancer de la prostate (à propos de 75 observations).
Mémoire du C.E.S. de Rhumatologie 1965.

21 - PANNIER S. -
Contribution à l'étude des métastases osseuses du cancer de la prostate.
Thèse Paris 61 ou France Méd. 5, 1963, 26, p. 317-9.

22 - PERRIN J., MALLEIN R., ARCHIMBAUD J.P., BOUCHERAT M. -
Valeur du dosage de la phosphatase acide du sérum dans le diagnostic et le pronostic des affections prostatiques.
Presse Médicale, 1967, 75, p. 1985.

23 - RAVAULT P.P., LEJEUNE E., BOUVIER M., BERTRAND J.N., TOURNIAIRE J. -
Les formes ostéolytiques du cancer de la prostate.
Montpellier Médical, 1964, 2, p. 10-63.

24 - RAVAULT P.P., LEJEUNE E., BOUVIER M., VOLLE L., BERTRAND J.N. -
Le cancer secondaire des os d'origine prostatique en pratique rhumatologique.
Monde Méd., 1966-76, p. 1057-72.

25 - RYCKEWAERT A., LANHAM C., BUDER -
Troubles du métabolisme phospho-calcique au cours des cancers secondaires des os à forme lytique.
Revue du Rhumatisme, 1964, p. 750.

26 - RYCKEWAERT A., SEZE de S., LANHAM C., HIOCO D., MONIGLIA B. -
Troubles du métabolisme phospho-calcique au cours des cancers secondaires des os à forme condensante d'origine prostatique.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 42ème année, Avril 1966, 17, p. 1051-1056.

27 - SCHILLING A., LAZLO D. -
The effect of diethylstilbestrol on the calcium, phosphorus and nitrogen metabolism of prostatic carcinoma.
J. Clin. Invest. 1950, 29, p. 918-924.

28 - SERRE H., PASSOUANT P., VALLAT G. -
La phase préradiologique de l'ostéose cancéreuse prostatique.
Revue de Rhumatologie 16, 1949, p. 73-77.

29 - SERRE H., SIMON L. -
Evolution radiologique des métastases osseuses prostatiques sous oestrogénothérapie.
Montpellier Médical, Juin 1958, 101, N° 6, p. 860.

30 - SEZE de S., DEBEYRE J., ROBIN J., DENIS A. -
Etude de la vitesse de sédimentation dans les cancers secondaires des os.
Bulletin de la Société Méd. des Hôpitaux de Paris 1953, 69, p. 162-169.

31 - SORS C. et coll. -
Syndrome terminal d'hypercalcémie dans le cadre de métastases ostéolytiques d'un cancer de la prostate.
Bulletin de la Société Méd. des Hôpitaux de Paris 15.3.1968, 119, p. 431-446.

32 - VISCONTI A.M. -
Manifestations révélatrices des métastases osseuses du cancer prostatique : étude de 100 cas.
Thèse Paris 1970, Paris VII, CHU Lariboisière - St Louis, N° 16.

33 - ZIEGLER G., ROMETTI A., DUPLAY H., SERHAL S., MELAN R. -
Réflexions sur les métastases ostéolytiques du cancer de la prostate (à propos de 11 cas).
Rhum. Fév. 1972, 24, 2, p. 41-51.